

# **SYSTEMAATTINEN KATSAUS SKITSOFRENIASTA TOIPUMISESTA**

Majuri, Tuomas  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta, Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö  
Oulun yliopisto  
Lokakuu 2018  
Ohjaajat: Dosentti Erika Jääskeläinen, Professori Jouko Miettunen

## TIIVISTELMÄ

Majuri, Tuomas: Systemaattinen katsaus skitsofreniasta toipumisesta  
Syventävien opintojen tutkielma: 42 sivua, 1 liite

---

Skitsofrenian toipumisprosentti ei ole noussut vuosien saatossa. Viimeisimmän, vuonna 2013 julkaistun meta-analyysin mukaan noin joka seitsemäs skitsofreniaa sairastava toipuu siten, että henkilö voi hyvin sekä oiretason, että sosiaalisen tai ammatillisen toimintakyvyn kannalta. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus oli selvittää, pitääkö tämä tulos edelleen paikkaansa vai onko toipumisen yleisyydessä tapahtunut muutoksia viime vuosien aikana?

Systemaattinen kirjallisuushaku tehtiin maaliskuussa 2018 PubMed-tietokannassa hakulausekkeella: (((schizo\*[Title] OR psychotic[Title] OR psychoses[Title] OR psychosis[Title]) AND (recovery[Title] OR remission[Title] OR outcome\*[Title] OR course[Title] OR prognosis[Title] OR longitudinal[Title] OR follow-up[Title])) OR ((schizophrenia[Title/Abstract] AND (recovery[Title/Abstract] OR remission[Title/Abstract])))) sekä rajauksella vuodesta 2011 hakupäivämäärään. Vain havainnolliset tutkimukset sisällytettiin katsaukseen mukaan. Vasteen piti sisältää sekä kliinisen, että sosiaalisen/toiminnallisen toipumisen ulottuvuuksia ja ainakin toisen näistä toipumisen statuksista täytyi olla kestänyt vähintään kahden vuoden ajan.

2905:stä hakutuloksesta lopulta viisi artikkelia valikoitui kriteereiltään tähän katsaukseen sopiviksi. Näiden tutkimusten tuloksista laskettu skitsofrenian toipumisprosenttien mediaani oli 12,4% ja vaihteluväli 2,9%-16,0%. Mikäli näiden artikkelien perusteella lasketun skitsofreniasta toipumisen mediaanin suhteuttaa aiemman laajan ja eri vuosikymmeniä käsittelevän meta-analyysin kokonaistuloksiin, toipumisprosentti on samaa luokkaa kuin aiemmin eli toipumisen yleisyydessä ei olisi tapahtunut muutoksia viime vuosien aikana. Kuitenkin, mikäli tämän tutkimuksen tulokset suhteuttaa samaisen meta-analyysin lähivuosikymmeniä koskevien artikkelien toipumisen määriin, skitsofreniasta toipumisessa on saattanut tapahtua pientä edistystä viime aikoina. Alkuperäisjulkaisujen määrä jää kuitenkin niin pieneksi, ettei mitään varmoja johtopäätöksiä pystytä vetämään.

Avainsanat: kirjallisuuskatsaus, psykoosi, skitsofrenia, toipuminen

## SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO .....	5
2.	KIRJALLISUUSKATSAUS .....	7
2.1.	Yleistä skitsofreniasta .....	7
2.2.	Etiologia ja riskitekijät .....	7
2.2.1.	Etiologia .....	7
2.2.2.	Muutokset aivoissa .....	8
2.2.3.	Kognitiiviset häiriöt .....	8
2.2.4.	Riskitekijät .....	9
2.2.5.	Puhkeaminen .....	10
2.3.	Taudinkuva .....	10
2.3.1.	Oireet .....	10
2.3.2.	Oireiden arviointi .....	11
2.3.3.	Diagnoosi .....	11
2.3.4.	Erotusdiagnostiikka .....	12
2.3.5.	Komorbiditeetti .....	12
2.4.	Hoito .....	13
2.4.1.	Ehkäisy ja ennakkoaihe .....	13
2.4.2.	Ensipsykoosin hoito .....	14
2.4.3.	Integroitu hoitomalli .....	15
2.4.4.	Psykoosin uusiutuminen .....	15
2.4.5.	Lääkehoito .....	16
2.4.6.	Muut hoitomuodot .....	18
2.5.	Skitsofrenian ennuste .....	18
2.5.1.	Miten ennustetta mitataan? .....	18
2.5.2.	Millainen on skitsofrenian ennuste? .....	19
2.5.3.	Toipuminen skitsofreniasta .....	20
3.	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT .....	24
4.	TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	24
5.	TULOKSET .....	26
5.1.	Toipumiseen vaikuttavat tekijät .....	27
6.	POHDINTA .....	28
6.1.	Päätulokset .....	28
6.2.	Toipumisen mittaaminen .....	29

6.3.	Toipumiseen liittyvät tekijät .....	30
6.4.	Kliiniset johtopäätökset .....	32
6.5.	Vahvuudet ja rajoitukset .....	33
7.	LÄHDELUETTELO .....	34
8.	KIITOKSET .....	39
9.	LIITTEET .....	40

## 1. JOHDANTO

Skitsofrenia on yleinen psykoottinen sairaus, jonka toipumisprosentti ei ole noussut vuosien saatossa lääketieteen ja sairauden hoidon kehittymisestä huolimatta (Suvisaari ym. 2017a). Skitsofrenia ilmenee toistuvina psykoosijaksoina, joiden välissä potilas yleensä parantuu osittain tai kokonaan. Taudinkuva vaihtelee yksilöiden välillä sekä ajan kuluessa. (Suvisaari ym. 2017c) Sairauden akuuttivaiheessa erityisesti positiiviset oireet eli normaalien psyykkisten toimintojen häiriöt ovat yleisiä, jälkioireista tyypillisiä ovat erityisesti negatiiviset oireet eli normaalien psyykkisten toimintojen heikentyminen sekä puuttuminen (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

Sairauden tausta on osittain puutteellisesti tunnettu, mikä lisää sairauden ja sen hoidon haastavuutta (Suvisaari ym. 2017a). Skitsofrenian etiologiaan tiedetään liittyvän biologisia, psykologisia ja sosiaalisia tekijöitä (Hirvonen & Salokangas 2012). Sairautta pidetään häiriönä aivojen kypsymiskehityksessä ja muotoutumisessa (Suvisaari ym. 2017b). Skitsofrenia on useimmiten elinikäinen sairaus ja siksi sen hoito on myös hyvin pitkäkestoinen prosessi (Suvisaari ym. 2017d). Hoidossa olennaista on eri hoitomuotojen yhdistäminen siten, että ne muodostavat potilaan yksilöllisiin tarpeisiin sopivan ja toipumista edistävän kokonaisuuden (Barrowclough ym. 1999).

Skitsofrenia vaikuttaa moniin eri elämänvaiheisiin ja sen sosioekonomiset vaikutukset ovat suuret: sairastuneilla on keskimäärin alhaisempi koulutustaso, tulotaso ja pienempi avo- ja avioliittojen määrä kuin muulla väestöllä keskimäärin (Suvisaari ym. 2017h). Ennuste vaihtelee kuitenkin suuresti potilaiden välillä (Jääskeläinen ym. 2010). Skitsofrenian hoito on kehittynyt vuosien saatossa, mutta sairauteen liittyvistä potilaiden ja omaisten kärsimyksistä sekä elämänlaadun ja toimintakyvyn laskusta ei ole päästy kuitenkaan vielä kokonaan eroon (Suvisaari ym. 2017a). Vaikka skitsofrenian ennuste ei ole optimaalinen, sitä voidaan asianmukaisen hoidon ja kuntoutuksen keinoin parantaa (Penttilä ym. 2015).

Skitsofreniasta toipuminen on moniulotteinen käsite ja sitä voidaan mitata eri tavoin. Toipumiselle ei ole tällä hetkellä yleisesti hyväksyttyjä kriteereitä, vaikka sellaisia on yritetty kehittää. (Faerden ym. 2008) Toipumiskriteerien konsensuksen puutteen takia aihetta käsittelevissä katsauksissa on usein ongelmia: toipumisen ajallisesta kestosta ei

ole aina asetettu kriteereitä ja katsauksiin valittujen tutkimusten toipumiskriteerit ovat vaihtelevia. Esimerkiksi usein vain pelkkä sosiaalinen tai oireellinen toipuminen on huomioitu näissä tutkimuksissa.

Noin joka seitsemäs skitsofreniaa sairastava toipuu siten, että henkilö voi hyvin sekä oiretason, että sosiaalisen tai ammatillisen toimintakyvyn kannalta. Täydellinen toipuminen on siis mahdollista, mutta jokseenkin harvinaista. (Jääskeläinen ym. 2013) Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on tarkastella skitsofreniasta toipumista ja tuottaa uutta tietoa aiheeseen liittyen.

## 2. KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1. Yleistä skitsofreniasta

Skitsofrenia on yleinen psykoottinen häiriö, johon sairastuu noin yksi prosentti suomalaisista elämänsä aikana. Sairauden hoito on kehittynyt vuosien saatossa, mutta skitsofreniaan liittyy edelleen paljon potilaan toimintakyvyn sekä elämänlaadun laskua. Skitsofrenia on krooninen sairaus, joka vaatii monipuolista sekä pitkäkestoista hoitoa ja kuntoutusta. (Suvisaari ym. 2017a) Sen vuosittainen ilmaantuvuus väestössämme on noin 2 sairastunutta tuhatta asukasta kohden (Hirvonen & Salokangas 2012). Insidenssi eli ilmaantuvuus vaihtelee laajasti kansojen välillä ja niiden sisällä (McGrath ym. 2004). Skitsofrenian maailmanlaajuinen prevalenssi eli esiintyvyys on 0,2-1,2%, mutta Suomessa esiintyvyys on 1-1,5%. Suomen korkeita esiintyvyyksilukuja selittää osittain kattavien terveystietorekistereiden mahdollistamat laajat tutkimismahdollisuudet. (Suvisaari ym. 2017h) Sairaus alkaa useimmiten nuorella aikuisiällä ja puhkeaminen tapahtuu miehillä keskimäärin aikaisemmin kuin naisilla (Hirvonen & Salokangas 2012). Miesten riski sairastua on noin 1,4-kertainen verrattuna naisiin (Suvisaari ym. 2017h). Lapsuusiässä, alle 13-vuotiaana puhkeava skitsofrenia on harvinainen sairaus: sen prevalenssi on vain 1 tapaus 40 000 lasta kohden. Miehillä skitsofrenia alkaa tyypillisimmin ikävuosien 20-28 ja naisilla 24-32 välillä. Skitsofrenia voi alkaa jopa 50 ikävuoden jälkeen. (Suvisaari ym. 2017f)

### 2.2. Etiologia ja riskitekijät

#### 2.2.1. *Etiologia*

Skitsofrenia on monitekijäinen sairaus, mutta sen tausta on osittain puutteellisesti tunnettu, mikä lisää sairauden ja sen hoidon haastavuutta (Suvisaari ym. 2017a). Monia erilaisia yksittäisiä tekijöitä on pyritty yhdistämään vuosien saatossa lukuisiksi teorioiksi selittämään skitsofrenian etiologiaa (Suvisaari ym. 2017b). Skitsofrenian etiologiaan tiedetään liittyvän biologisia, psykologisia ja sosiaalisia tekijöitä (Hirvonen & Salokangas 2012). *Haavoittuvuus-stressi* -teoria on tunnetuimpia skitsofrenian etiologiaa selittäviä teorioita. Teorian mukaan haavoittuvuus psykoosiin on vuorovaikutuksessa ympäristön riskitekijöiden ja suojaavien tekijöiden kanssa johtaen lopulta normaaliin kehitykseen tai sairastumiseen. (Zubin & Spring 1977) *The two hit hypothesis* -teorian mukaan

perinataalinen geneettinen tai ympäristöön liittyvä *”first hit”* häiritsee sikiön aivojen kehitystä luoden pitkäaikaisen haavoittuvuuden *”second hitille”*, joka lopulta johtaa sairauden kehittymiseen (Maynard ym. 2001). *Hybridi-mallin* mukaan haavoittuvainen ihminen voi liikkua mihin tahansa suuntaan oireiden ja oireettomuuden välillä psykoosin jatkumossa. Tämän mallin mukaan kehitys psykoosiin ei siis ole yksisuuntainen niin kuin aikaisemmin mainitut mallit väittivät. (Yung & McGorry 1996) *The progressive neurodevelopmental model of schizophrenia* -malli ehdottaa, että sairaus on jo vuosia puhkeamista aiemmin alkaneen epänormaalin hermostokehityksen seurausta ja tämä kehitys jatkuu läpi elämän (Rapoport ym. 2012).

### **2.2.2. Muutokset aivoissa**

Skitsofreniaa pidetään yleisesti aivojen kypsymiskehityksen ja muotoutumisen häiriönä. Varhaisimmat ongelmat juontavat juurensa jo raskauden aikana tapahtuvaan hermosolujen migraatioon. Skitsofreniaan liittyviä aivojen rakenteen ja toiminnan poikkeavuuksia on löydetty lähes kaikkialta aivoista. Nämä poikkeavuudet näkyvät etenkin neuronaalisten yhteyksien vaurioitumisena, mikä heijastuu potilailla tiedon prosessoinnin ongelmina ja moninaisina skitsofrenialle tyypillisinä oireina. Skitsofreniaa sairastavilla potilailla on todettu erityisesti aivojen kuorikerroksen ja syvien rakenteiden poikkeavuuksia, jotka painottuvat ohimo- ja otsalohkoihin sekä aivokammiojärjestelmään. Kuvantamistutkimuksilla on havaittu aivojen likvor-tilan laajeneminen erityisesti sivukammioissa ja kolmannessa aivokammiossa. Skitsofreniaan liittyy myös aivojen harmaan aineen väheneminen näillä alueilla, mikä johtunee synapsien vähenemisestä sekä dendriittipuuston muutoksista. Harmaan aineen muutoksia on havaittu psykoosin puhkeamisvaiheessa erityisesti mediaalisessa temporaalilohkossa sekä orbitofrontaalisella aivokuorella. Potilailla on tyypillisesti myös aivojen kuorikerroksen poimuuntumisen vähenemistä sekä valkean aineen hienorakenteen muutoksia. Aivojen rakenteelliset muutokset muovautuvat yksilökehityksen aikana ja niiden suuruus vaihtelee potilaiden välillä. Aivojen toiminnallisia poikkeavuuksia on havaittu samoilla alueilla, joissa on todettu rakenteellisia muutoksia. (Suvisaari ym. 2017b)

### **2.2.3. Kognitiiviset häiriöt**

Aivojen kehitykseen liittyvät ongelmat ja keskushermoston kypsymisilmiöiden häiriintyminen lisäävät alttiutta skitsofrenian puhkeamiselle myöhemmin stressitekijöiden



toimesta. Osalla skitsofreniaan sairastuvista potilaista nämä häiriöt heijastuvat lapsuus- ja nuoruusiän kognitiivisina, motorisina ja emotionaalisina ongelmina. Kognitiivisten vaikeuksien kehittyminen on pitkä prosessi: skitsofreniaan aikuisiällä sairastuvat suoriutuvat oppimista ja älykkyyttä arvioivissa tutkimuksissa muita heikommin alle kouluikäisinä ja erityisesti murrosiässä. Myös koulumenestys ja kutsunta- sekä armeija-aikainen älyllinen suoriutuminen on ikätovereita heikompaa. Myös vaikeammat lapsuusajan oppimisen sekä kognitiivisen kehityksen häiriöt, kuten lievä kehitysvammaisuus, heikkolahjaisuus ja vaikeat oppimishäiriöt ovat yhteydessä suurentuneeseen skitsofreniarisktiin aikuisena. Laaja-alaisesti heikentynyt kognitiivinen suorituskky erityisesti muistin, tarkkaavaisuuden säätelyn sekä toiminnanohjauksen alueilla on yleisin neuropsykologinen löydös skitsofreniassa. Lisäksi poikkeavuuksia on sosiaalisessa kognitiossa, motorisissa toiminnoissa sekä uuden tiedon prosessoinnissa. Ensipsykoosin jälkeen kognitiiviset puutokset eivät etene enää merkittävästi sairauden aikana. (Suvisaari ym. 2017b)

#### **2.2.4. Riskitekijät**

Alttius sairauteen on perinnöllistä ja varhaiskehityksen aikana syntynyttä, mutta vain pienellä osalla skitsofreniaa sairastavista on sitä myös lähisuvussaan (Hirvonen & Salokangas 2012). Skitsofrenian sairastaminen perheen sisällä nostaa ensiasteen sukulaisen skitsofreniaan sairastumisen suhteellista riskiä 6,6-9,9-kertaiseksi. (Lichtenstein ym. 2009, Mortensen ym. 2010). Nuoret, joiden perinnöllinen riski on suuri, ovat lisäksi herkempiä kasvuperheen ilmapiirin poikkeavuuksille (Tienari ym. 2004). Myös sikiöaikaisen kehityksen komplikaatiot, häiriöt synnytyksessä ja lapsuudenaikaiset traumat voivat kasvattaa skitsofreniaan sairastumisen riskiä (Hirvonen & Salokangas 2012). Erääksi sikiön kehityshäiriötä välittäväksi mekanismiksi on arveltu hapenpuutetta sikiön aivoissa. Myös lievät fyysiset poikkeavuudet voivat olla merkki häiriintyneestä sikiönkehityksestä. Äidin tulehdusreaktioon liittyvät ja sikiön itsensä tuottamat sytokiinit vaikuttavat luultavasti myös aivojen kehitykseen. (Suvisaari ym. 2017b) Myös äidin raskauden aikainen tupakointi lisää skitsofreniariskiä (Niemelä ym. 2016). Ennakoivia riskitekijöitä ovat lisäksi lapsuusajan infektiot (Rantakallio ym. 1997). Myös kaupunkiympäristössä eläminen toimii skitsofrenian riskitekijänä (Krabbendam & van Os 2005). Lisäksi isän korkealla iällä on yhteys skitsofreniaan (Brown ym. 2002). Myöhemmät lapsuus- ja nuoruusiän psyykkiset traumat lisäävät myös sairastumisriskiä (Ellason & Ross 1997).

Päihitteettömyys, normaali raskaus ja synnytys sekä hyvä kasvuympäristö ovat esimerkkejä skitsofrenialta suojaavista tekijöistä (Suvisaari ym. 2017b).

### **2.2.5. Puhkeaminen**

Skitsofrenian puhkeamisen katsotaan johtuvan sille altistavasta varhaisesta keskushermoston kehityksen häiriöstä (McGlashan ym. 2000). Sairauden puhkaisee lopulta haavoittuvuus-stressimallin mukaan ulkoinen tai sisäinen stressi. Potilaan kyky sietää ulkoisia ja sisäisiä ärsykeitä sekä niistä aiheutuvaa stressiä on usein huonontunut, jolloin oireita esiintyykin jo tavallisissa elämäntilanteissa. Sairauden aiheuttava stressi voi liittyä nuorella aikuisella usein esimerkiksi aikuistumiseen tai parisuhteeseen liittyvään kehitykselliseen vaatimukseen. Stressin voi laukaista myös huumeiden tai alkoholin käytön kaltainen toksinen tekijä. (Hirvonen & Salokangas 2012) Kannabis laukaisee tunnetusti psykooseja, joten nuoria ja skitsofreniaa sairastavia täytyisi valistaa kannabiksen käytön riskeistä (Large ym. 2011). Psykoosiin sairastuneen lapsen tutkiminen sekä laadukkaan hoidon ja tuen järjestäminen yhdessä lasten- ja nuorisopsykiatrien kanssa on tärkeää lapsen terveyden kannalta (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

## **2.3. Taudinkuva**

### **2.3.1. Oireet**

Skitsofrenia ilmenee toistuvina psykoosijaksoina, joista potilas paranee osittain tai kokonaan. Taudinkuva vaihtelee yksilöiden välillä ja myös ajan kuluessa yksilöllä itsellään. (Suvisaari ym. 2017c) Varsinaista psykoosia edeltää yleensä prodromaalivaihe, joka sisältää ei-psykoottisia tai lievästi psykoottisia oireita (Marshall & Rathbone 2006). Prodromaalivaihe voi kestää päivistä vuosiin ja sen oireet saattavat väliaikaisesti hävitä (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Prodromaalivaiheen oireita alkuvaiheessa ovat oudot subjektiiviset kokemukset motoriikassa, ajattelussa ja havaitsemiskyvyssä. Tätä seuraa välitön riskivaihe, jossa esiintyy lieviä positiivisia psykoosioireita tai lyhytaikaisia ja ohimeneviä psykoositiloja. (Klosterkötter ym. 2011) Prodromaalivaiheessa ja sitä ennen voi esiintyä tyypillisesti myös toimintakyvyn laskua, masentuneisuutta, ahdistuneisuutta sekä vetäytymistä sosiaalisista suhteista (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

Näitä ennakko-oireita seuraavat ensin akuuttivaiheen oireet ja sitten jälkioireet. Akuuttivaiheessa erityisesti positiiviset oireet eli normaalien psyykkisten toimintojen häiriöt ovat yleisiä, jälkioireista tyypillisiä ovat erityisesti negatiiviset oireet eli normaalien psyykkisten toimintojen heikentyminen ja puuttuminen. Positiivisiksi oireiksi luokitellaan harhaluulot, hallusinaatiot sekä hajanaisuus puheessa ja käyttäytymisessä. Negatiivisia oireita ovat tahdottomuus, puheen köyhtyminen, tunne-elämän latistuminen, kyvyttömyys kokea mielihyvää sekä vetäytyminen sosiaalisista suhteista (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Tyypillisiä oireita skitsofreniassa ovat myös kognitiiviset puutosoireet muun muassa muistissa, tarkkaavaisuudessa, havainnoinnissa ja tiedon prosessoinnissa (Mohamed ym. 1999). Myös mielialaoireet, ahdistuneisuus ja itsetuhoisuus ovat yleisiä (Martin ym. 1985). Skitsofreniaan sairastuneella esiintyy lisäksi ongelmia toimintakyvyssä, mikä voi ilmetä ihmissuhteissa, työssä tai opintojen suorittamisessa (Suvisaari ym. 2017c).

### **2.3.2. Oireiden arviointi**

Skitsofreniaoireiden vaikeusasteen arviointiin on kehitetty erilaisia standardoituja arviointijärjestelmiä (Suvisaari ym. 2017c). Skitsofreniapotilaan kliinisen tilan arviointiin käytettyjä mittareita ovat esimerkiksi *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) ja *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Kumari ym. 2017). Toimintakyvyn ja sosiaalisen tilan arvioinnissa käytetään paljon esimerkiksi *Global Assessment of Functioning* (GAF) ja *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) -mittareita (Samara ym. 2014). Skitsofreniaan liittyvän masennuksen arvioinnissa käytetään muun muassa *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS) sekä *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD-17) -mittareita (Schennach ym. 2012) ja kognition arvioinnissa *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB)-mittaria (Shi ym. 2015).

### **2.3.3. Diagnoosi**

Skitsofrenia luokitellaan *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision* (ICD-10) -tautiluokituksessa mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöiden (F00-F99) luokassa koodilla F20. Laajemmin, skitsofrenia kuuluu ryhmään F20-F29 eli skitsofrenia, skitsotyyppinen häiriö ja harhaluuloisuushäiriöt.

(Suvisaari ym. 2017i) Skitsofreniadiagnoosiin vaaditaan, että psykoottiset oireet ovat kestäneet vähintään kuukauden nykyisen tautiluokituksen mukaan (Sosiaali- ja terveydenhuollon luokituskeskus, 1997). Skitsofrenia voidaan jakaa alatyyppeihin, joita ovat ICD-10 -tautiluokituksessa muun muassa paranoidinen skitsofrenia (F20.0) ja katatoninen skitsofrenia (F20.2). Jos potilas ei täytä minkään erityisen skitsofrenian alatyypin kriteereitä, mutta tyypilliset oireet ovat kuitenkin olemassa, puhutaan jäsentymättömästä skitsofreniasta. Tähän ryhmään kuuluu nykyisin suurin osa skitsofreniaa sairastavista ja osittain sen takia amerikkalaisessa *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) -tautiluokituksessa alatyyppejä on luovuttu tieteellisen näytön puutteen vuoksi.

Suomessa DSM-luokitusta käytetään lähinnä tieteellisessä tutkimuksessa. DSM-tautiluokituksen mukaiset skitsofrenian kriteerit poikkeavat joissain määrin ICD-luokituksen kriteereistä: esimerkiksi häiriön kokonaiskesto on DSM-luokituksessa vähintään kuusi kuukautta, kun taas ICD-10:n mukaiseen skitsofreniadiagnoosiin riittää vähintään kuukauden kestäneet psykoottiset oireet. (Suvisaari ym. 2017i) Muun muassa tieteellistä tutkimusta tehdessä onkin huomioitava, että ICD:n mukaisesti diagnosoituna skitsofrenia-ryhmään voi tulla hieman lievemmin tai lyhyemmän aikaa oireilevia henkilöitä, mikä voi parantaa näiden aineistojen mukaista taudin ennustetta.

#### **2.3.4. Erotusdiagnostiikka**

Skitsofrenian erotusdiagnostiikassa on huomioitava se, että somaattinen sairaus tai päihteidenkin käyttö voi aiheuttaa psykoosin (Moilanen 2013). Psykoottisia oireita voi esiintyä myös tiettyjen lääkkeiden käyttöön liittyen. Huolellinen somaattinen tutkimus edesauttaa erotusdiagnostiikkaa sekä liitännäissairauksien kartoitusta. Skitsofrenialla on samankaltainen oireiden kirjo muun muassa skitsoaffektiivisen häiriön, psykoottistasoisen mielialahäiriön sekä harhaluuloisuushäiriön kanssa ja siksi pitkä seuranta-aika onkin olennaista erotusdiagnostiikan kannalta. (Suvisaari ym. 2017d) Lisäksi erotusdiagnostiikassa on huomioitava akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt sekä muut psykiatriset häiriöt (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Skitsofrenian ja sen kaltaisten häiriöiden luokittelusysteemin rajoituksia on pohdittu paljon, ja vaihtoehtoisista mahdollisuuksista verrattuna tämänhetkiseen on keskusteltu paljon (Tan & van Os 2014).

#### **2.3.5. Komorbiditeetti**

Skitsofreniapotilailla esiintyy usein myös samanaikaissairauksia. Erityisesti alkoholiongelmat (Koskinen ym. 2009) ja kannabiksen väärinkäyttö (Koskinen ym. 2010) ovat tyypillistä skitsofreniapotilaiden keskuudessa. Myös sydän- ja verisuonisairaudet sekä aineenvaihduntasairaudet kuten metabolinen oireyhtymä ovat yleisiä. Skitsofreniapotilailla on myös muuta väestöä enemmän osteoporoosia ja tiettyjä keuhkosairauksia, kuten keuhkoahtaumatautia. Pitkäkestoisen psykoosin kuluessa myös seksuaaliterveydenongelmat ovat tyypillisiä. (Suvisaari ym. 2017f). Ahdistuneisuushäiriöitä kuten sosiaalisten tilanteiden pelkoa esiintyy myös paljon skitsofreniapotilailla (Suvisaari ym. 2017c). Skitsofreniapotilaan muiden samanaikaisten häiriöiden sekä itsetuhoisuuden ja väkivaltaisuuden varhainen tunnistaminen ja seuranta on tärkeää (Suvisaari ym. 2017d). ICD-10 -luokituksen mukaan skitsofreniapotilaalla esiintyviä muita psykiatrisia sairauksia kuten masennus tai pakko-oireinen häiriö ei luokitella erillisiksi sairauksiksi, vaikka diagnostiset kriteerit niiden osalta täyttyisivätkin. Poikkeuksen tekevät kuitenkin päihdehäiriöt. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015)

## **2.4. Hoito**

### **2.4.1. Ehkäisy ja ennakkovaihe**

Skitsofrenia on usein elinikäinen sairaus ja siksi sen hoito on myös pitkäkestoinen prosessi (Suvisaari ym. 2017d). Psykoosien etiologiaa ei tunneta vielä tarpeeksi hyvin, jotta niiden primääripreventio olisi mahdollista (Penttilä ym. 2017). Hyvä terveydentila ja ravitsemus, psykososiaalinen hyvinvointi sekä infektioiden vähäisyys vähentävät käytännössä skitsofreniaan sairastumisen riskiä. Mahdollisesti myös hoitamalla äitien raskausajan masennusta ja muita raskauskomplikaatioita sekä vähentämällä ei-toivottuja raskaustiloja voidaan pienentää skitsofreniariskiä. (Suvisaari ym. 2017e) Väestötasolla voidaan vaikuttaa muun muassa sosioekonomisiin tekijöihin, sekä lapsuudenaikaisten kielteisten tapahtumien esiintymiseen. Myös psyykkisen traumatisoitumisen ehkäiseminen voi pienentää sairastumisriskiä väestössä. Tietoisuuden lisääminen psykoosisairauksien kehittymiseen liittyen esimerkiksi koulujen terveystiedon opetuksessa voisi olla hyväksi primääriprevention kannalta. Perheeseen kohdistuvalla interventiolla voidaan vaikuttaa psyykkisten häiriöiden ilmaantuvuuteen liittyviin tekijöihin peräkkäisissä sukupolvissa.

Psykkisen kuormituksen mittaamista on esitetty menetelmäksi psykoosiriskin arvioinnin tarkentamiseen. Tällöin mitattaisiin kognitiivisen toimintakyvyn muutoksia, jotka ilmenevät stressin vaikutuksesta. Koska ei ole vielä tarkasti tiedossa, mitkä neurobiologiset muutokset aiheuttavat psykoosiin puhkeamisen, toistaiseksi ei ole käytössä neurobiologisia menetelmiä yksilön psykoosiin sairastumisen ennustamiseksi. Sekundääripreventiona psykoosien ehkäisyssä voidaan hyödyntää psykologisia interventioita, lääkehoitoa ja muita interventioita. Varhaisen tunnistamisen strategiat ja spesifit psykoterapeuttiset menetelmät ehkäisevät psykoosiriskiä. Psykoosiriskissä oleville ei voida nykyisen tiedon valossa suositella psykoosilääkitystä, mutta osa riskipotilaista voi hyötyä masennuslääkkeiden yhdistämisestä kognitiiviseen psykoterapiaan. (Penttilä ym. 2017)

On erityisen tärkeää, että jo ennakko-oireiset potilaat tunnistettaisiin. Erityisesti nuoriin, joiden lähisuvussa esiintyy psykooseja tai joilla alkaa ilmetä psykoottisia oireita tai toimintakyvyn heikkenemistä on kiinnitettävä huomiota ja saada tarpeen vaatiessa mahdollisimman pikaisesti tutkimuksiin ja hoitoon (Luutonen ym. 2006). Ennakko-oirevaiheen hoidosta ei ole vakiintuneita ohjeita, mutta tässä vaiheessa oleville on suositeltu vaihteitain etenevää hoitomallia. Tässä hoitomallissa alkuvaiheen oireisiin puututaan kognitiivis-behavioraalisella tai tukea antavalla psykoterapialla ja oireita lievittävällä ahdistus- tai mielialalääkityksellä. Välittömään riskivaiheeseen edenneillä terapian tueksi tulisi käyttää psykoosilääkkeitä pieninä annoksina. (Klosterkötter ym. 2011) Varhaisen hoidon, kuten terapian ja psykoosilääkityksen keinoin psykoosin puhkeamista voidaan mahdollisesti siirtää tai jopa estää sekä parantaa potilaan ennustetta (Suvisaari ym. 2017d).

#### **2.4.2. Ensipsykoosin hoito**

Myös ensipsykoosi on tunnistettava ja hoidettava mahdollisimman varhain (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Hoidon aloittamisen viivästymistä ja hoitamattoman psykoosin kesto on tutkittu paljon, sillä nämä huonontavat ennustetta (Marshall ym. 2005). Psykoosin varhainen tunnistus tehdään tavallisesti perusterveydenhuollon piirissä, mutta tarkempi diagnostiikka sekä hoito suoritetaan erikoissairaanhoidossa (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Hoitamattoman psykoosin kesto on keskimäärin 6-12 kuukautta (Suvisaari ym. 2017f), mutta pahimmillaan jopa useita vuosia. Ensipsykoosin hoidossa pyritään useimmiten avohoitoon, mutta osa potilaista vaatii sairaalahoitoa. Liiallista ärsykkeiden määrää varsinkin osastohoidossa tulisi välttää, sillä se voi aiheuttaa potilaalle levottomuutta ja ahdistusta kognitiivisten ongelmien vuoksi. Lääkityksen

aloittamista ei pidä viivästyttää, jotta hoitotulos ei huonone hoitovastuksen kehittymisen myötä. (Suvisaari ym. 2017d).

#### **2.4.3. *Integroitu hoitomalli***

Skitsofrenian hoidossa olennaista on eri hoitomuotojen yhdistäminen, sillä tavalla, että ne muodostavat potilaan yksilöllisiin tarpeisiin sopivan ja toipumista edistävän kokonaisuuden (Barrowclough ym. 1999). Hoidossa pyritään yleensä yhdistämään psykoosilääkitys, psykososiaaliset hoitomuodot, perheen tuki sekä kuntoutus (Suvisaari ym. 2017d). Skitsofrenian hoidon periaatteet vaihtelevat sairauden akuuttivaiheessa, tasaantumisvaiheessa ja vakaassa vaiheessa. Akuuttivaiheessa hoidon painopiste on psykoosioireiden tehokkaassa vähentämisessä lääkityksen, hoidollisen vuorovaikutuksen ja kognitiivis-behavioraalisen terapian keinoin. Tasaantumisvaiheessa oireettomuutta sekä sairaudesta toipumisen pyritään vakiinnuttamaan riittävän tuen, jatkettun lääkehoidon sekä perheintervention avulla. Vakaassa vaiheessa pyritään varmistamaan oireiden poissa pysyminen sekä parantamaan potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä psykososiaalisten hoitomuotojen sekä tarvittavan lääkityksen kautta. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Myöskin psykoosialttiiden potilaiden psykoosin puhkeamista voidaan vähentää mahdollisesti integroidulla hoito-ohjelmalla (Nordentoft ym. 2006). Hoidon perustana on psykiatriin sekä moniammatillisen työryhmän laatima yksilöllinen hoitosuunnitelma, joka on toteutettu yhteistyössä potilaan sekä tämän perheen kanssa. Hoito toteutetaan pääasiassa avohoitona. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Pitkäkestoinen sairaalahoido on nykyisin harvinaista (Suvisaari ym. 2017d). Hoidolla pyritään lievittämään ja poistamaan oireita, vähentämään ja estämään psykoosijaksoja sekä kohentamaan potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Psykoosilääkityksen sekä muiden kuntoutus- ja hoitomuotojen säännöllinen arviointi on tärkeää hoitotuloksen kannalta (Suvisaari ym. 2017d).

#### **2.4.4. *Psykoosin uusiutuminen***

Skitsofreniassa ongelmana on usein huono hoitoon sitoutuminen ja siitä johtuva psykoosivaiheen uusiutuminen eli relapsi (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Tällaisessa tilanteessa olennaista on selvittää, että mitkä tekijät olivat uusiutumisen taustalla, jotta ne voidaan huomioida hoidon suunnittelussa. Uusiutumisen taustalla saattavat olla melko vähäisetkin muutokset potilaan psykologisessa, sosiaalisessa tai somaattisessa

tilassa. Myös lääkityksen lopettaminen tai sen liian varhainen vähentäminen voivat olla relapsin taustalla. Psykoosin uusiutuessa pyritään usein tehostamaan lääkitystä tai aloittamaan se uudelleen, mikäli se on loppunut. (Suvisaari ym. 2017d) Uusiutumista pyritään ehkäisemään edistämällä hoitomyöntyvyyden rakentumista, minimoimalla lääkeshoidon haittavaikutuksia ja hyödyntämällä myös psykososiaalisia hoitomuotoja (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Hoitoon hyvin sitoutuneiden potilaiden tarvitsema psykiatrisen sairaalahoidon määrä on tutkitusti vähäisempi (Gilmer ym. 2004).

#### **2.4.5. Lääkehoito**

Psykoosilääkkeiden vaikutus perustuu tämänhetkisen tiedon mukaan muutoksiin aivojen välittäjäaineissa ja niiden reseptoreissa. Antipsykootit, jotka salpaavat Dopamiini-D2-reseptorit, lievittävät mesolimbiselta alueelta skitsofrenian positiivisia oireita. Muskariinireseptorien salpaaminen taas lievittää sairauteen liittyviä ekstrapyramidaalioireita. Salpaamalla Serotoniini-2A-reseptorit (5-HT-2 reseptorit), voidaan lievittää negatiivisia oireita ja ekstrapyramidaalioireita. Histamiini-1-reseptorien salpauksella aikaansaadaan sedatoiva vaikutus. (Suvisaari ym. 2017g)

Psykoosilääkkeet jaetaan klassisiin ja toisen polven psykoosilääkkeisiin. Perinteisiä lääkkeitä käytetään edelleen paljon niiden edullisen hinnan vuoksi. Osaa sairastuneista ne auttavat jopa paremmin kuin uudemmat lääkkeet. Perinteisten psykoosilääkkeiden vaikutus perustuu pääosin dopaminergisten hermoverkostojen D2-reseptorien salpamiinseen. Nämä klassiset psykoosilääkkeet lievittävät positiivisia oireita yhtä tehokkaasti kuin toisen polven lääkkeet. Niiden käytön aikana esiintyy tosin uudempiä antipsykootteja enemmän ekstrapyramidaalioireita ja pakkoliikkeitä.

Toisen polven psykoosilääkkeitä kutsutaan myös epätyypillisiksi tai atyyppisiksi, koska niiden vaikutustapa eroaa perinteisistä lääkkeistä. Näillä uudemmillä psykoosilääkkeillä on erilaisesta kohdreseptoriprofiilista johtuen klassisia antipsykootteja vähemmän ekstrapyramidaalioireita ja pakkoliikkeitä haittavaikutuksina. Toisen polven antipsykootteista klotsapiini on ainoa, jonka on osoitettu olevan sekä klassisia, että muita toisen polven antipsykootteja tehokkaampi skitsofrenian hoidossa. Klotsapiinin vaikutus perustuu siihen, että se salpaa klassisia psykoosilääkkeitä heikommin D2-reseptoreita, mutta voimakkaammin 5-HT-2-reseptoreita. Klotsapiini voi lievittää myös sairauden negatiivisia oireita muista antipsykootteista poiketen. Muiden toisen polven antipsykoottien vaikutustapa muistuttaa joissain määrin klotsapiinin vaikutustapaa. (Huttunen 2017)



Reseptorisalpausta tapahtuu atyyppisillä antipsykooteilla myös adenergisissä  $\alpha 1$ -, histamiinin H1- ja muskariinin M1-resptoreissa (Mauri ym. 2014).

Psykoosilääkkeillä voidaan vähentää potilaan akuutteja psykoosioireita, sairausjaksoja sekä kuolleisuutta (Suvisaari ym. 2017g). Yhdistämällä psykososiaalinen hoito lääkehoitoon, kyetään lievittämään oireita, parantamaan toimintakykyä ja torjumaan psykoosijaksojen syntyä (Mueser & McGurk 2004). Psykoosilääkitys tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti, jotta potilaan toipuminen ei viivästy tai sairaus kroonistu (Suvisaari ym. 2017d). Antipsykootit tehoavat erityisesti positiivisiin oireisiin sekä uusien psykoosien estämiseen, ja joiltain osin myös negatiivisiin sekä kognitiivisiin oireisiin. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

Psykoosilääkkeiden haittavaikutukset, kuten painon nousu, hyperprolaktinemia sekä neurologiset oireet on huomioitava potilaan hoidossa (Suvisaari ym. 2017g). Varsinkin klassisten psykoosilääkkeiden käytöstä johtuvat haitat voivat olla niin merkittäviä, että ne estävät riittävän hyvän hoitotuloksen saavuttamisen (Suvisaari ym. 2017d). Antipsykoottien käytössä on haitoista johtuen aina pyrittävä pienimpään tehokkaaseen hoitoannokseen (Carpenter 1996). Maksimoimalla muut hoitomuodot, lääkehoito voidaan yleensä pitää pienenä (Suvisaari ym. 2017d). Akuuttivaiheen lääkeannokset ovat yleensä suuremmat kuin pitkäaikaisemman hoidon annokset ja ensipsykoosien annokset pienemmät kuin uusiutuneiden psykoosien vastaavat. Uudemmat psykoosilääkkeet, kuten klot-sapiini, voivat olla tehokkaita myös negatiivisten oireiden hoidossa, mutta niillä on myös paljon erilaisia haittavaikutuksia. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Osa potilaista kokee injektioimuotoisen lääkityksen helpommaksi kuin päivittäiset suun kautta otettavat tabletit (Suvisaari ym. 2017d).

Noin 5-25%:lla skitsofreniapotilaista on taudin lääkeresistentti muoto. Tällöin potilas on käyttänyt vähintään kahta eri tavoin vaikuttavaa antipsykoottia vähintään kuuden viikon ajan ilman riittävää hoitovastetta. (Brenner ym. 1990) Lääkeresistentille skitsofrenialle on myös muita määritelmiä ja osan määritelmistä mukaan hoitoresistenttiä muotoa esiintyisi jopa 20-30%:lla skitsofreniapotilaista (Jääskeläinen ym. 2018). Lääkeresistenssin syynä voi olla esimerkiksi riittämätön annos; psykoosilääke, johon potilas ei reagoi; voimakkaat sivuvaikutukset, jolloin potilas ei halua käyttää lääkettä tai puutteellinen diagnoosi (Suvisaari ym. 2017d). Klotsapiini on ensisijainen lääke skitsofrenian lääkeresistentin muodon hoidossa (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Myös joistain muista

toisen polven psykoosilääkkeistä, sähköhoidosta sekä kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta on saatu näyttöä hoitoresistentin muodon hoidossa. Hoitoresistentti skitsofrenia on sairauden hoidollisesti vaativa ja vaikea muoto. Hoitoresistenssin mahdollisimman varhainen havaitseminen ja sen jälkeinen potilaan voinnin systemaattinen seuranta, yksilöllinen lääkehoito, psykoedukaatio sekä psykososiaaliset hoitomuodot ovat tarpeellisia parhaan mahdollisen hoitotuloksen kannalta. Hoitoresistenssin kehittymistä voidaan ehkäistä aktiivisella hoidolla ensipsykoosista lähtien. (Jääskeläinen ym. 2018)

#### **2.4.6. Muut hoitomuodot**

Myös sähköhoitoa (*electroconvulsive therapy*, ECT) hyödynnetään skitsofrenian hoidossa ja siitä on hyötyä erityisesti lyhyellä aikavälillä (Tharyan & Adams 2005). Transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta voi olla myös hyötyä skitsofrenian positiivisten ja negatiivisten oireiden lievittämisessä, etenkin sairauteen liittyvien kuuloharhojen estämisessä sekä hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa (Cole ym. 2015). Psykososiaaliset hoidot ovat myös olennainen osa skitsofrenian hoidossa. Yksilön psyykkisen, sosiaalisen sekä perhetilanteensa perusteella määräytyy psykososiaalisen hoidon tarve. (Suvisaari ym. 2017d) Psykososiaalisista hoitomuodoista hyödynnetään skitsofrenian hoidossa muun muassa psykoedukaatiota, yksilö-, ja ryhmäpsykoterapioita, kognitiivista ja ammatillista kuntoutusta, arkielämän taitojen harjoittelua sekä psykofyysisiä menetelmiä (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

### **2.5. Skitsofrenian ennuste**

#### **2.5.1. Miten ennustetta mitataan?**

Ennusteella tarkoitetaan tavallisesti arviota sairauden taudinkulusta ja paranemismahdollisuuksista. Ennuste pitää sisällään käsitteitä kuten sosiaalinen ennuste, kliininen ennuste, elämänlaatu ja työkyky. Kliininen ennuste taas sisältää oireiden vakavuuden ja määrän, relapsit, remissiot, kuolleisuuden, hoidon tarpeen ja lääkityksen käytön. (Suvisaari ym. 2017f) Viime aikoina kliinisen voinnin arvioinnissa on alettu käyttämään entistä enemmän PANSS:n kaltaisia oiremittareita. Skitsofrenian sosiaalisen ja toiminnallisen taudinkulun sekä ennusteen arvioinnissa käytetään myös erilaisia arviointimittareita, kuten SOFAS. Myös työkykyyn, elämänlaatuun, sosiaalisiin suhteisiin ja

eläkkeellä oloon perustuva arviointi on tyypillistä. Tutkimalla skitsofrenian ennustetta, saadaan tietoa potilaille sekä heidän omaisilleen. Tiedolla ennusteesta voidaan auttaa myös arvioimaan hoidon tehokkuutta sekä selvittämään sairauden aiheuttamaa rasitetta. (Jääskeläinen ym. 2010)

### **2.5.2. Millainen on skitsofrenian ennuste?**

Skitsofrenian ennuste on heterogeeninen ja ennuste vaihtelee suuresti. Toinen elää suuren osan elämästään laitoksissa ja menettää toimintakykynsä, toinen palaa töihin eikä kärsi elämää haittaavista oireista akuutin jakson jälkeen. (Jääskeläinen ym. 2010) Skitsofrenia voi vaikuttaa moniin eri elämänvaiheisiin. Se voi häiritä aikuistumista, koulutautumista, parisuhteen ja perhe-elämän muodostusta sekä työelämään sijoittumista (Suvisaari ym. 2017f). Skitsofrenian sosioekonomiset vaikutukset ovat suuret: sairastuneilla on keskimäärin alhaisempi koulutustaso, tulotaso ja pienempi avo- ja avioliittojen määrä kuin muulla väestöllä keskimäärin (Suvisaari ym. 2017h). Skitsofrenian hoito on kehittynyt vuosien saatossa, mutta häiriöön liittyvistä potilaiden ja omaisten kärsimyksestä sekä elämänlaadun ja toimintakyvyn laskusta ei ole päästy vielä kokonaan eroon (Suvisaari ym. 2017a). Ennustetta voidaan parantaa varhain aloitetulla hoidolla (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

Skitsofreniapotilaiden kuolleisuus verrattuna normaaliväestöön on 2-3 -kertainen (Tsuang ym. 1980). Kuolleisuutta lisää potilaan psykoosilääkkeiden käyttämättömyys (Tihiainen ym. 2006). Myös itsemurhat lisäävät kuolleisuutta: 5% skitsofreniaa sairastavista päätyy itsemurhaan (Palmer ym. 2005) ja itsemurhien prevalenssi verrattuna muuhun väestöön on 13-kertainen (Saha ym. 2007). Erityisesti päihdeongelmat, hoitoon sitoutumattomuus, psykoottiset oireet sekä mielialaoireet nostavat itsemurhariskiä (Hawton ym. 2005). Skitsofreniaa sairastavat syyllistyvät myös muuta väestöä todennäköisemmin myös väkivaltarikoksiin ja joutuvat sellaisten uhriksi (Suvisaari ym. 2017f). Lisäksi tautia sairastavien vähäinen liikunta, runsas tupakointi ja lihavuus suurentavat sydän- ja verisuonitauti-, aineenvaihduntasairaus-, sekä syöpäriskiä (Brown ym. 1999). Skitsofreniaa sairastavien eliniänodote on 15-20 vuotta lyhyempi kuin muun väestön (Suvisaari ym. 2017f). Jopa 80-94% skitsofreniapotilaista on työkyvyttömyyseläkkeellä (Jääskeläinen ym. 2010). Työllistymisen ja työkyvyn ennuste länsimaissa on melko huono: suomalaisien väestötutkimuksen mukaan seitsemän prosenttia skitsofreniaa

keskimäärin 20 vuotta sairastaneista kävi töissä (Perälä ym. 2008). Skitsofreniapotilaat tarvitsevat paljon sairaalahoitoa: suomalaisen tutkimuksen mukaan noin kahdeksan vuoden seuranta-aikana tutkittavien skitsofreniapotilaiden hoitopäivien keskiarvo oli 362 vuorokautta ja he olivat olleet keskimäärin 6,1 kertaa sairaalassa. Sairaalahoiton määrät olivat suurimmat miehillä, nuorilla, lapsettomilla ja yksinäisillä. (Salokangas ym. 2009)

Huonompaan ennusteeseen viittaavat muun muassa perinnöllinen alttius, nuoruusiässä sairastuminen, mies-sukupuoli, naimattomuus, vähäiset sosiaaliset suhteet, huumeiden ja alkoholin käyttö, pitkä hoitamaton psykoosi sekä negatiivisten oireiden sävyttämä sairaudenkuva (Suvisaari ym. 2017f). Lisäksi häiriöt kognitiivisissa toiminnoissa ennakoivat heikompaa potilaan toimintakykyä (Green ym. 2000). Skitsofrenian taudinkulku ja ennuste ovat yksilöllisiä ja vaihtelevia riippuen muun muassa oirekuvasta, hoitomotivaatiosta sekä perheen ja ympäristön tuesta. Sairauden aiheuttama haitta vähenee yleensä sen edetessä, sillä potilas sopeutuu paremmin sairauteensa ja oppii käyttämään voimavarojaan paremmin hyväkseen. (Suvisaari ym. 2017f)

Vaikka skitsofrenian ennuste ei ole optimaalinen, sitä voidaan parantaa. Perusterveydenhuollon sekä erikoissairaanhoidon välinen yhteistyö on tärkeää ennusteen parantamisen kannalta. Erilaisten keinojen kautta sekä yleislääkärit että psykiatrit pystyvät parantamaan ennustetta. Raskaudenaikainen seurannan ja neuvolatyön kautta voidaan vaikuttaa skitsofrenian riskitekijöihin ja sitä kautta sairastavuuteen. Sairauden varhainen tunnistaminen perusterveydenhuollossa on tärkeää. Hoitoketju tulisi suunnitella siten, että psykoosipotilaiden hoidon haasteet on huomioitu, jotta hoidon jatkuvuus ei vaarantuisi. Myös potilaiden omien tavoitteiden ja toiveiden huomiointi hoidossa on tärkeää ennusteen parantamisen kannalta. (Penttilä ym. 2015)

### **2.5.3. Toipuminen skitsofreniasta**

Toipuminen voidaan käsitteellistää eri tavoilla. Se voidaan määritellä esimerkiksi kykynä elää mielekästä elämää psyykkisen sairauden aiheuttamista rajoituksista huolimatta. Toipumisprosessi on aina yksilöllinen ja sen voidaan ajatella tapahtuvan eri vaiheiden kautta. Toipumisorientaation näkökulmasta toipuminen on paljon monipuolisempi prosessi kuin pelkkä kliininen toipuminen: kyse on henkilökohtaisesta toipumisesta, jossa korostuu ajatus henkilön omakohtaisesta kokemuksesta elää mielekästä

elämää. Henkilökohtainen toipuminen on arvojen, asenteiden, taitojen, tunteiden, päämäärien ja roolien pitkäkestoinen muutosprosessi. (Nordling 2018)

Kliinisessä toipumisessa olennaista on henkilön psyykkisen sairauden oireiden lievittyminen ja psyykkisen tilan vakauttaminen riskienhallinnan ja lääkityksen keinoin (Nordling 2018). Kliinisen toipumisen kriteerit ovat vaihdelleet ja vaihtelevat edelleen skitsofreniaan liittyvissä tutkimuksissa. Nancy Andreasenin johtaman tutkimusryhmän (Remission in Schizophrenia Working Group) vuonna 2005 ehdottamat standardisoidut kriteerit oireremissiolle skitsofreniassa (Andreasen ym. 2005) ovat käytetyimpiä mittareita. Näissä kriteereissä remissio määriteltiin kahden tekijän avulla: 1) korkeintaan vähäinen skitsofrenian ydinoireiden vakavuus ja 2) tämän statuksen jatkuminen vähintään kuuden peräkkäisen kuukauden ajan. Myös näiden kriteerien muokattuja versioita käytetään paljon toipumisen arvioinnissa. Ongelmana näissä kriteereissä on toipumistilan vähäinen ajallinen kesto ja sosiaalisen tai toiminnalliseen toipumisen ulottuvuuksien puute, mikä nostaa toipumisprosenttia. On esitetty, että skitsofreniasta kliinisen toipumisen statuksen täytyisi olla kestänyt vähintään kaksi vuotta. Toipumisen merkkeinä voidaan pitää esimerkiksi pitempiaikaista oireiden remissiota tai selviytymistä ilman psykoosilääkitystä. (Faerden ym. 2008)

Sairauden alkuvaiheessa esiintyy usein paljon oireita ja tämän takia hoidon tarve on suuri. Pelkästään oireiden lievittymisen perusteella arvioitu toipuminen skitsofreniassa on melko tavallista. Vain oireiden perusteella arvioituna toipuneiden määrä vaihtelee artikkelista ja toipumiskriteereistä riippuen kymmenestä jopa 50 prosenttiin asti. Yli 90%:lla sairastuneista skitsofrenian akuuttivaihe uusiutuu vähintään kerran. (Suvisaari ym. 2017f) Pohjois-Suomen syntymäkohortista tehdyn tutkimuksen (Lauronen ym. 2007) mukaan 10% skitsofreniaa sairastavista henkilöistä voi kliinisesti hyvin 34-vuotiaana, keskimäärin 10 vuotta sairastumisen jälkeen. Kliininen hyvinvointi oli määritelty tutkimuksessa vähintään kaksi vuotta kestäneen sairaalahoidon puutumisen ja PANSS-mittarilla tutkimushetkellä 34-vuotiaana arvioidun voinnin avulla. Haro ym. (2011) tutkimuksessa 66,1% skitsofreniaa sairastavista saavutti kliinisen remission kolmen vuoden seurannan aikana. Kliininen remissio oli matalimmillaan Pohjois-Euroopassa (60,1%) ja korkeimmillaan Itä-Aasiassa (84,4%). Kliininen remissio tässä tutkimuksessa perustui Andreasen ym. (2005) kriteereihin.

Toiminnallisella toipumisella tarkoitetaan sitä, että psykoosin akuuttivaiheen jälkeen potilaan toimintakyky kohenee ja hän pystyy esimerkiksi palaamaan opiskeluun, työelämään tai muihin päivittäisiin aktiviteetteihin. Toiminnallisesti toipuneella henkilöllä voi olla skitsofrenian tyypioireita, mutta hänen toiminnan tasonsa tulee olla vertailukelpoinen muuhun väestöön nähden. (Menezes ym. 2009) On esitetty, että toiminnallista toipumista pitäisi mitata erillään kliinisestä toipumisesta, koska näillä on erilaiset ajalliset kestot ja koska toiminnalliseen toipumiseen vaikuttavat myös ulkoiset tekijät. Konsensusta toiminnallisen toipumisen määritelmästä ei ole. Osassa tutkimuksissa toiminnallinen toipuminen määritellään toimintakyvyn palaamisena sairautta edeltävälle tasolle, osassa tarpeeksi korkean GAF-arvon avulla ja osassa pyritään huomiomaan asuminen, työllisyys sekä sosiaalinen ulottuvuus. Näissäkin toiminnallisen toipumisen ajalliset kestot vaihtelevat hyvin suuresti. (Faerden ym. 2008) Suurin lasku toimintakyvyssä tapahtuu sairastumisen alussa ja osittain jo prodromaalivaiheessa. Sairauden edetessä potilaan psykososiaalinen toimintakyky paranee usein suhteessa alkuvaiheisiin, sillä ajan myötä sairauden oireet lievenevät ja niihin sopeudutaan. Fyysinen toimintakyky sen sijaan tavallisesti heikkenee johtuen elintavoista ja fyysisten terveysongelmien hoidon puutteesta. (Suvisaari ym. 2017f) Áchten (1961) mukaan sosiaalisesti täysin toipuneiden osuus skitsofreniasta psykoosia sairastavissa on 32-65%. Tuoreemman tutkimuksen (Lauronen ym. 2007) mukaan hyvän sosiaalisen vasteen saavuttaa 15% skitsofreniaa sairastavista. Hyvä sosiaalinen vaste tässä tutkimuksessa tarkoitti sitä, että henkilöllä oli vähintään 61 pistettä SOFAS-arvioissa sekä hän ei ollut työkyvyttömyyseläkkeellä tai sairauslomalla tutkimushetkellä. Laajan (Haro ym. 2011) tutkimuksen mukaan 25,4% skitsofreniaa sairastavista saavuttaa toiminnallisen remission. Tämän tutkimuksen mukaan toiminnallinen remissio oli korkeimmillaan Pohjois-Euroopassa (35,0%) ja matalimmillaan Pohjois-Afrikassa ja Lähi-idässä (17,8%). Toiminnalliseen remissioon tässä tutkimuksessa vaadittiin vähintään kuuden kuukauden yhtämittainen hyvä sosiaalinen toimintakyky, joka oli määritelty vielä erikseen tarkemmin.

Tarkkaa skitsofreniasta toipuneiden määrää ei vielä tiedetä kunnolla. Suurelta osin tämä johtuu siitä, että toipuminen on hyvin moniulotteinen käsite ja sitä voidaan mitata monin eri tavoin. (Jääskeläinen ym. 2013) Skitsofreniasta toipumiselle ei ole tällä hetkellä yleisesti hyväksyttyjä kriteereitä, vaikka sellaisia on yritetty kehittää viime vuosikymmeninä (Faerden ym. 2008) Skitsofreniasta toipumisesta ei ole tehty montaa tutkimusta käyttäen hyväksi systemaattista kirjallisuushakua ja meta-analyysiä. Näissäkin harvoissa

katsauksissa (Hegarty ym. 1994), (Warner 2004), (Menezes 2006) on kuitenkin ongelmia: toipumisen ajallisesta kestosta ei ole aina asetettu kriteereitä ja katsauksiin valittujen tutkimusten toipumiskriteerit ovat vaihdelleet. Esimerkiksi usein pelkkä sosiaalinen tai pelkkä oireettomuuteen perustuva toipuminen on huomioitu näissä tutkimuksissa. (Jääskeläinen ym. 2013) Skitsofrenian ennuste ei ole parantunut viime vuosikymmenien aikana (Kelly ym. 1998). Monien tutkimusten mukaan naisilla on parempi ennuste kuin miehillä (Leung & Chue 2000), mutta edelliset systemaattiset katsaukset eivät ole asiasta samaa mieltä. Vuonna 2006 tehdyn systemaattisen katsauksen (Menezes 2006) mukaan kehitysmaissa on parempi skitsofrenian kliininen ennuste kuin teollisuusmaissa. Yhteys oli kuitenkin myös tutkimuksen huonon laadun ja paremman ennusteen välillä. Viime vuosikymmenien psykoosien varhaisen havaitsemisen ja nopeamman hoidon kehittymisen myötä voisi olettaa, että myös kliinisen toipumisen todennäköisyys olisi parantunut. Tällaista edistystä ei kuitenkaan ollut tapahtunut viimeisimpien systemaattisten katsausten (Hegarty ym. 1994) ja (Warner 2004) mukaan.

Meta-analyysi (Jääskeläinen ym. 2013) pyrki ottamaan huomioon aikaisempien vastaavien katsausten ongelmat omassa tutkimusasetelmassaan. Se sisälsi 50 tutkimusta ja siinä ei ollut rajoituksia kielen tai tutkimuksen julkaisupäivämäärän suhteen. Sekä kliininen että sosiaalinen toipuminen pyrittiin huomioimaan ja toisen näistä toipumisista täytyi olla kestänyt vähintään kahden vuoden ajan. Toipumiskriteerit olivat siis huomattavasti tiukemmat kuin (Andreasen ym. 2005) asettamat kriteerit oireremissiolle. Jääskeläisen ym. (2013) meta-analyysin kriteerien mukaan 13,5% (mediaani) skitsofreniaa sairastavista toipuu. Noin joka seitsemäs toipuu siis siten, että sekä oiretason, että sosiaalisen tai ammatillisen toimintakyvyn ulottuvuudet on huomioitu. Naisten toipumisprosentti tässä tutkimuksessa oli 12,1% ja miesten vastaava 12,9% eli eroa sukupuolien välillä ei ollut. Tilastollisesti merkittävää eroa ei ollut myöskään ensipsykoosi- ja muiden psykoosipotilaiden toipumisen välillä. Niissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tietojen keräämisen keskivaihe oli vuoden 1996 jälkeen, toipumisen mediaani oli vain 6,0% ja niissä 19:ssä, joissa keskivaihe oli väliltä 1976-1995, mediaani oli 9,9%. Ennen vuotta 1941 keskivaiheeltaan kerätyissä aineistossa toipumisprosentti oli 13,0%. Toipumisvaste ei siis ollut kehittynyt ajan myötä, vaan päinvastoin. Matalatuloisissa ja alemman keskitason tulo-  
luokan maissa toipumisprosentti (36,4%) oli korkeampi kuin ylemmän keskitason tulo-  
luokan (12,1%) ja korkeatuloisissa maissa (13,0%). Toipumisen kriteerien tiukkuus ei vaikuttanut toipuneiden määrään. Niissä tutkimuksissa, joissa sosiaalinen tai

toiminnallinen toipuminen oli kestänyt vähintään kaksi vuotta, toipumisprosentti oli 19,0% ja vastaavasti niissä, joissa kliininen toipuminen oli kestänyt kaksi vuotta, toipumisprosentti oli 13,0%. Tutkimuksissa, joissa sekä toiminnallinen tai sosiaalinen sekä kliininen toipuminen oli kestänyt kaksi vuotta, toipumisprosentti oli 13,1%. Kaiken kaikkiaan toipumisprosentit olivat osin myös kohtalaisen tiukoista toipumiskriteereistä johtuen alhaisia. Viime vuosikymmenien aikana skitsofreniasta toipuneiden määrä ei ole kasvanut (Jääskeläinen ym. 2013) Potilaiden ja omaisten kannalta on hyvä muistaa, että vaikka täydellinen toipuminen (sosiaalinen sekä kliininen) skitsofreniasta on melko harvinaista, se on kuitenkin mahdollista (Jääskeläinen ym. 2010).

### **3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tehdä kirjallisuuskatsaus uusimmista skitsofreniasta toipumista koskevista artikkeleista jatkona Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysille. Tarkoituksena oli tehdä systemaattinen PubMed-kirjallisuushaku aiheesta vastaavilla kriteereillä kuin Jääskeläinen ym. (2013) tutkimuksessa, mutta siten, että huomioon otettiin vain sellaiset artikkelit, jotka oli julkaistu kyseisen tutkimuksen jälkeen. Jääskeläinen ym. (2013) tutkimus sisälsi vain muutamia artikkeleita toipumisesta viime vuosikymmeniltä ja sen mukaan toipuneiden määrä ei ole noussut viime vuosikymmeninä. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli saada päivitetty versio kyseisestä tutkimuksesta ja päivitetty tieto siitä kuinka todennäköistä on skitsofreniasta toipuminen samoilla toipumiskriteereillä mitattuna etenkin viimeisen vuosikymmenen aikana. Toipumisen kriteerit oli määriteltä tarkasti luotettavamman tuloksen saamiseksi. Tarkoituksena oli myös vertailla sitä, miten toipuminen tuoreimmissa tutkimuksissa on yhteyksissä muun muassa sukupuoleen ja muihin vastaaviin tekijöihin.

### **4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

Alkuperäisartikkeleita etsittiin systemaattisesti PubMed-tietokannasta. Haku tapahtui maaliskuussa 2018 hakusanoilla (((schizo\*[Title] OR psychotic[Title] OR psychoses[Title] OR psychosis[Title]) AND (recovery[Title] OR remission[Title] OR outcome\*[Title] OR course[Title] OR prognosis[Title] OR longitudinal[Title] OR follow-up[Title]))



OR ((schizophrenia[Title/Abstract] AND (recovery[Title/Abstract] OR remission[Title/Abstract])))). Haku rajattiin vuodesta 2011 hakupäivämäärään. Arvioin aluksi itse löytyneet abstraktit ensin otsikon ja sen jälkeen tiivistelmän perusteella, ja epäselvissä tapauksissa arvioimme tiivistelmän yhdessä ohjaajien kanssa.

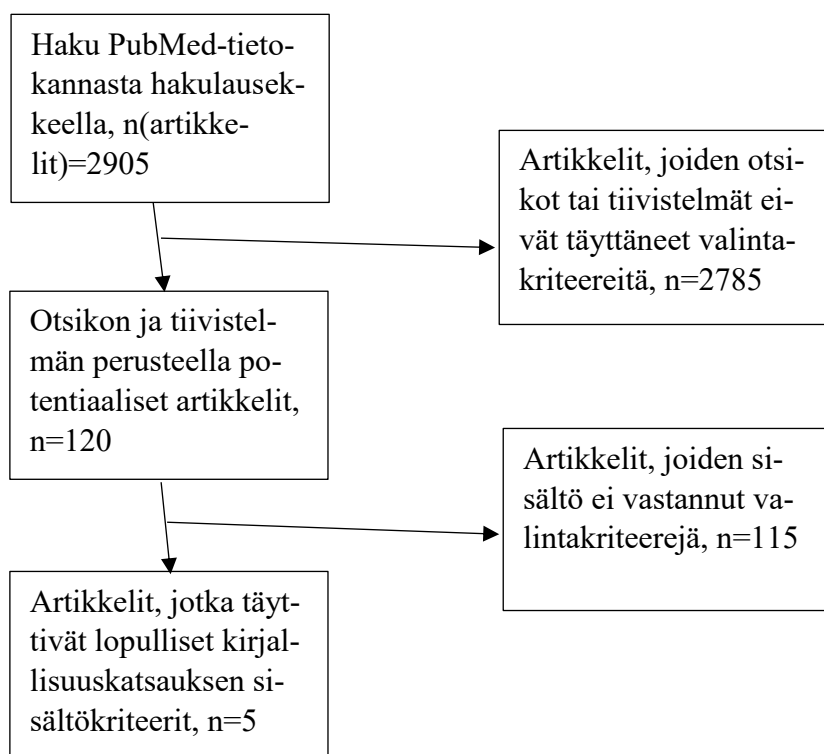
Artikkelin mukaanottokriteerit olivat samat kuin aiemmassa meta-analyysissä (Jääskeläinen ym. 2013):

1. Aineistosta vähintään 80% tuli olla skitsofrenia, skitsofreniforminen häiriö, skitsoafektiivinen häiriö tai harhaluuloisuushäiriö (ts. laaja-alainen skitsofrenia).
2. Tutkimusjoukkoa ei ole valittu hyvän tai huonon ennusteen perusteella.
3. Otsikko vähintään 15.
4. Vain havainnolliset (luonnolliset) tutkimukset otettiin mukaan. Interventiotutkimusten edustavuus vaihtelee suuresti niiden mukaanottokriteerien perusteella, joten kliiniset koheet ja interventiot jätettiin tämän tutkimuksen ulkopuolelle.
5. Lastenpsykiatriset aineistot jätettiin pois. Enemmistöllä sairauden oli täytynyt puhjeta 16 ikävuoden jälkeen.
6. Jos samasta aineistosta oli tehty useita tutkimuksia, valittiin niistä mukaan artikkeli, jossa oli suurin otsikko.

Mukaan otettujen tutkimusten toipumisten kriteerien tuli täyttää seuraavat ehdot, jotka olivat samat kuin aiemmassa katsauksessa:

1. Vasteet sisälsivät sekä kliinisen (esim. oireiden vakavuus tai sairaalahoidossa olo) että sosiaalisen/toiminnallisen (esim. työkyky tai toimintakyvyn arviointimittarit) toipumisen ulottuvuudet ja tällä hetkellä saisi olla vain lieviä oireita (ts. oiretason remissio).
2. Ainakin joko kliinisen tai sosiaalisen/toiminnallisen toiminnan statuksen piti olla kestänyt vähintään kahden vuoden ajan (data kerätty prospektiivisesti tai retrospektiivisesti)

Artikkeleiden valintaprosessi on kuvattu kaaviossa 1. Otsikon ja tiivistelmän perusteella mukaan otettiin 120 tutkimusta, joista arvioitiin kokonaissisältö. Tarvittaessa artikkeleita tilattiin luku-oikeuksien saamista varten. Kokonaissisällön perusteella viisi tutkimusta valikoitui kriteereiltään mukaanottokelpoisiksi tähän katsaukseen. Näiden artikkeleiden tiedot koottiin liitteenä olevaan taulukkoon 1.



Kaavio 1. Kirjallisuuskatsauksen artikkeleiden valitsemisprosessin vaiheet.

## 5. TULOKSET

Kirjallisuuskatsausta koskevat tulokset on tiivistetty artikkelikohtaisesti liitteenä olevaan taulukkoon 1. Kohtuullisen tiukkojen mukaanottokriteerien johdosta ainoastaan viisi tutkimusta valikoitui mukaan lopulliseen katsaukseen. Nämä tutkimukset oli julkaistu vuosina 2012-2015 ja kaksi niistä oli tehty Yhdysvalloissa, yksi Norjassa, yksi Tanskassa ja yksi Intiassa.

Austin ym. (2013) mukaan 12,4% skitsofreniaa (F20) lähtötilanteessa sairastavista (n=241) oli toipuneita kymmenen vuoden kohdalla. Laajemmin tarkasteltuna, koko otos (n=304) koostui potilaista, joilla oli laajasti määriteltynä (F20, F22-F29) skitsofrenian spektrin häiriö ja heistä 13,8% luokiteltiin toipuneeksi tutkimuksen lopussa. Lisäksi näistä lähes 30% täytti toipumisen määritelmän jossain vaiheessa seurannan aikana. Huomattavaa on, että vain 34% niistä F20-F29 -potilaista, jotka täyttivät toipumisen määritelmän kahden vuoden kohdalla, täyttivät sen myös viiden vuoden kohdalla ja vastaavasti 45% niistä, jotka täyttivät toipumisen määritelmän viiden vuoden kohdalla,

täyttivät sen myös kymmenen vuoden kohdalla. Tulosten perusteella toipuminen ei vaikuta olevan kovin pitkäaikainen.

Cuyún Carter ym. (2013) laajan tutkimuksen 1635:stä skitsofreniaa, skitsoaffektiivista häiriötä tai skitsofreniformista häiriötä sairastavasta potilaasta 157 (9,6%) saavutti pysyvän ja suotuisan pitkäkestoisen toipumisen, joka oli määritelty kahden vuoden aikakriteerillä. 209 potilasta (12,8%) olivat sellaisia, jotka olivat toipuneita kolmen vuoden seurannan ensimmäisen ja toisen vuoden välisen ajan, mutta joista kaikki eivät kyenneet säilyttämään toipumisstatusta kolmanteen seurantavuoteen asti ja eivät täten tulleet luokitelluiksi täydellisesti toipuneiksi.

Harrow ym. (2014) tutkimuksessa 70:stä skitsofreniaspektriä sairastavasta potilaasta 59 oli seurannassa mukana 20 vuoden ajan ja loput 11 olivat seurannassa 15 vuoden ajan. Potilaat osallistuivat 5-6 seurantatutkimukseen. 61 potilasta sairasti skitsofreniaa ja yhdeksän sairasti skitsoaffektiivista häiriötä. Kaksi potilaista eli 2,9% alkuperäisestä 70:stä täytti täydellisen toipumisen kriteerit kaikissa seurantakontrolleissa ja lisäksi viidelle potilaalle ryhmästä, joka ei sairastunut uuteen psykoosijaksoon seurannan aikana, määrättiin satunnaisesti antipsykootteja. 40% potilaista oli täydellisesti toipuneita vähintään yhdessä tutkimuspisteessä 20 vuoden aikana.

Intialaisessa tutkimuksessa (Rangaswamy ym. 2012) 25 vuoden seurannassa 47:stä laaja-alaista skitsofreniaa sairastavasta potilaasta seitsemän (14,9%) toipui täydellisesti: heillä ei ollut yhtään sairausjaksoa ensimmäisen jälkeen ja heillä oli hyvä toimintakyky. Lisäksi neljällä potilaalla oli korkeintaan lieviä jäännösoireita. Yhteensä 11 potilasta (23,4%) oli siis sellaisia, jotka olivat joko täydellisesti toipuneita tai, joilla oli korkeintaan lieviä jäännösoireita.

Torgalsbøenin ym. (2015) tutkimuksessa neljä (16,0%) skitsofreniapotilaista 25:stä täytti täydellisen toipumisen kriteerit kahden vuoden seurannan aikana. Lisäksi neljä potilasta täytti tutkimuksen osittaisen toipumisen kriteerit eli kaikki muut paitsi yhden kriteerin täydellisen toipumisen vaatimuksista ja 20 potilaan (80%) katsottiin olevan remissiassa.

Yllä mainittujen tutkimusten skitsofrenian toipumisprosentteista (2,9%; 9,6%; 12,4%; 14,9%; ja 16,0%) laskettu mediaani on 12,4%.

### **5.1.Toipumiseen vaikuttavat tekijät**

Austin ym. (2013) ja Rangaswamy ym. (2012) tutkimuksissa toipumista oli tarkasteltu erikseen sukupuolten välillä, mutta tuloksissa ei ollut eroja. Austin ym. (2013) tutkimuksessa toipumattomien ja toipuneiden ryhmien välillä ei ollut eroa myöskään ryhmien keskimääräisessä iässä kymmenen vuoden kohdalla, mutta nuorempi ikä tutkimukseen mukaan ottamisen aikaan oli yhteydessä todennäköisempään toipumiseen. Tutkimuksen mukaan karkeasti sanottuna laaja-alaisen skitsofrenian diagnoosin saavuttaminen ja siihen liittyvän hoidon aloittaminen aina kun henkilö oli vuoden vanhempi, huononsi toipumisen ennustetta kahdeksalla prosentilla verrattuna siihen, että diagnoosi olisi saatu ja hoito aloitettu vuotta aiemmin. Cuyún Carter ym. (2013) mukaan toipuneella henkilöllä oli seurannan alussa merkittävästi todennäköisemmin vähemmän oireita, korkeampi toimintakyky, parempi elämänlaatu ja tyytyväisyys elämään, vähemmän lääkitykseen liittyviä tapahtumia ja matalampi terveydenhuollon resurssien käyttöaste.

## 6. POHDINTA

### 6.1. Päätulokset

Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysin mukaan skitsofreniasta toipuneiden määrä ei ole noussut viime vuosikymmeninä. Kaiken kaikkiaan yllä mainittujen tutkimusten skitsofrenian toipumisprosentteista (2,9%; 9,6%; 12,4%; 14,9%; ja 16,0%) laskettu mediaani 12,4% ja sitä myötä tämän tutkimuksen tulokset olivat sama luokkaa kuin Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysin toipumisen mediaani (13,5%). Tutkimustulos ei yllätä kriteerien ollessa samat aikaisemman meta-analyysin ja tämän katsauksen välillä. Tämän perusteella skitsofreniasta toipumisen yleisyydessä ei ole siis tapahtunut muutoksia viime vuosien aikana.

Kuitenkin Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysin tutkimusten, joissa tietojen keräämisen keskivaihe oli vuoden 1996 jälkeen, toipumisen mediaani oli vain 6,0% ja tutkimusten, joissa keskivaihe oli vuosien 1976-1995 välillä, toipumisen mediaani oli 9,9%. Näihin tuoreempia artikkeleita koskeviin prosenttilukuihin verrattuna skitsofreniasta toipumisessa olisi siis viime vuosikymmenien aikana jopa tapahtunut edistystä. Tätä voisi selittää sairauden hoidon kehittyminen. Myös tähän katsaukseen valituista artikkeleista kahdessa (Harrow ym. 2014, Rangaswamy ym. 2012) tietojen keräämisen keskivaihe oli

haarukassa 1976-1995 ja lopuissa keskivaihe oli vuoden 1996 jälkeen (Taulukko 1). Sairausten toipumisprosentin mediaani säilyy samaisena 12,4%:na, mikäli tämän katsauksen artikkeleista huomioidaan vain ne, joissa tietojen keräämisen keskivaihe on vuoden 1996 jälkeen.

Mikäli lasketaan yhteinen mediaani tähän katsaukseen valittujen artikkeleiden, joissa tietojen keräämisen keskivaihe oli vuoden 1996 jälkeen, ja Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysin vastaavien kahden tutkimuksen (toipumisprosentit 3,9% ja 8,1%) välillä, toipumisprosentiksi saadaan 9,6%. Tähän katsaukseen valitut kaksi artikkelia, joissa tietojen kerääminen tapahtui vuosien 1976-1995 välillä, eivät muuta (Jääskeläinen ym. 2013) meta-analyysin vastaavien tutkimusten toipumisprosentin mediaania. Näiden tietojen valossakaan skitsofreniasta toipumisessa ei ole tapahtunut edistystä lähivuosikymmenten aikana. Kaiken kaikkiaan alkuperäisjulkaisujen määrä jää kuitenkin niin pieneksi, ettei mitään varmoja johtopäätöksiä pystytä vetämään.

## **6.2. Toipumisen mittaaminen**

Austinin ym. (2013) tutkimuksen toipumisprosenttiluvuista voi päätellä, että kahden vuoden aikakriteerikään ei aina ole riittävä kertomaan onko henkilö lopullisesti toipunut skitsofreniasta. Sama potilasjoukko ei ollut toipuneena joka seurannan kohdalla, vaan toipuneiden kohortissa tapahtui muutoksia jatkuvasti sieltä pois ja sinne sisään. Vielä kaksi vuotta kestäneen toipumisjakson jälkeenkin monen kliininen tai sosiaalinen tilanne muuttuu sairauden uusiutuessa niin, ettei heitä voi käsittää enää skitsofreniasta toipuneeksi.

Cuyún Carter ym. (2013) tutkimuksessa toipuminen oli määriteltynä kuulumalla parhaiten voivaan (alin oireiden taso ja korkein toiminnan taso) ryhmään kahden vuoden ajan. Tämä määritelmä ei kerro kuitenkaan sellaisten potilaiden voinnin kehityksestä, joiden tila koheni paljonkin, mutta jotka eivät saavuttaneet parhaaseen ryhmään kuulumisen kriteereitä.

Rangaswamy ym. (2012) tutkimuksessa toipumisen määritelmä oli määritelty hieman epätarkasti verrattuna muihin tutkimuksiin, mutta toipumisprosentti (14,9%) oli silti samaa luokkaa muiden tutkimusten kanssa. Lisäksi tutkimuksen mukaan 13 potilasta (27,7%) saavutti ”hyvän lopputuloksen”, mutta hyvää lopputulosta ei ollut määritelty sen tarkemmin artikkelissa mitenkään.

Toipumiselle skitsofreniasta ei ole yhtenäistä määritelmää ja myös tähän katsaukseen valittujen tutkimusten välillä määritelmä vaihteli, mikä vaikuttaa tutkimusten tuloksiin ja keskinäiseen vertailukelpoisuuteen. Esimerkiksi Rangaswamy ym. (2012) tutkimuksen toipumisen kriteerit oli määritelty hyvin suppeasti verrattuna etenkin Harrow ym. (2014) tutkimuksen toipumisen aikakriteeriin sekä myös muiden katsaukseen valittujen artikkeleiden kriteereihin. Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysissä artikkeleiden toipumiskriteerien tiukkuutta arvioitiin ja vertailtiin erilliseen pisteytykseen perustuen, ja samankaltainen metodi olisi voinut olla käyttökelpoinen myös tässä katsauksessa, vaikka edellä mainitussa meta-analyysissä toipumiskriteerien ankaruudella olikin yllättävän vähän merkitystä sen tuloksiin loppujen lopuksi. Mikäli toipuminen-termille skitsofrenian suhteen saataisiin konsensus, eri tutkimusten tulosten vertailu ja suhteutus toisiinsa olisi helpompaa (Faerden ym. 2008).

### **6.3. Toipumiseen liittyvät tekijät**

Austin ym. (2013) tutkimuksessa kymmenen vuoden kohdalla olleiden toipuneiden määrät kapea-alaisessa ja laajempi-alaisessa versiossa sairaudesta olivat hyvin samanlaisia kuin toipuneiden prosenttimäärä (13,5%) Jääskeläisen ym. (2013) meta-analyysissä. Laajemmin määritellyn diagnoosin toipumisprosenttia saattoi alentaa se, että suurella osalla (80%) potilasjoukosta oli skitsofreniadiagnoosi muiden skitsofrenian spektrin sairauksien diagnoosien sijasta. Skitsofrenialla (F20) on tyypillisesti huonompi ennuste kuin muilla saman spektrin sairauksilla. Kuitenkin tutkimuksen skitsofrenian spektrin sairauksien toipumisprosentti (13,8%) oli melko lähellä pelkän skitsofrenian toipumisprosenttia (12,4%).

Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysin mukaan toipumisessa ei ollut eroja sukupuolten välillä. Omaan katsaukseeni otetuista artikkeleista kahdessa oli laskettu omat toipumisprosentit erikseen molemmille sukupuolille. Rangaswamy ym. (2012) tutkimuksessa ”hyvän lopputuloksen” suhteen sukupuolten välisiä eroja ei tuloksissa ollut. Myöskään Austin ym. (2013) tutkimuksessa toipuneiden ja toipumattomien ryhmien välillä ei ollut eroa sukupuolella tai iässä. Samaisen tutkimuksen mukaan nuorempi ikä tutkimukseen mukaanottamisen aikaan oli yhteydessä todennäköisempään toipumiseen kymmenen vuoden kohdalla. Tutkimuksen mukaan karkeasti sanottuna laaja-alaisen skitsofrenian diagnoosin saavuttaminen ja hoitojen aloittaminen aina kun henkilö oli vuoden

vanhempi, huononsi toipumisen ennustetta kahdeksalla prosentilla. Tyypillisesti alan tutkimusten mukaan psykoosin aikainen puhkeaminen on yhteydessä huonompaan ennusteeseen, mutta Austin ym. (2013) tutkimuksessa asia oli siis päinvastoin. Asiaa saattaa selittää se, että kyseisessä tutkimuksessa osallistujien keski-ikä oli 26 vuotta, kun tyypillisesti varhaista psykoosin puhkeamista koskevissa tutkimuksissa keski-ikä on 17 ikävuoden tienoilla. Tulevaisuudessa nuoriin ihmisiin kohdistuvat interventiot ovat tärkeitä paremman toipumistuloksen saavuttamisen kannalta.

Cuyún Carter ym. (2013) tutkimuksessa 9,6% luokiteltiin toipuneeksi. Toipunut henkilö oli kuitenkin jo tutkimuksen lähtötilanteessa todennäköisemmin paremmin voiva kuin toipumaton henkilö. Toipuneella henkilöllä oli seurannan alussa merkittävästi todennäköisemmin vähemmän oireita, korkeampi toimintakyky, parempi elämänlaatu ja tyytyväisyys elämään, vähemmän lääkitykseen liittyviä tapahtumia ja matalampi terveydenhuollon resurssien käyttöaste. Tarkempi analyysi toipuneista henkilöistä paljasti, että vain harvojen (10%) potilaiden tila koheni ajan myötä, kun taas enemmistön (85%) tila ei muuttunut juurikaan lähtötilanteen jälkeen. Tutkimus oli samoilla linjoilla aiemman kirjallisuuden kanssa siinä, että potilaiden lievempi sairaprofiili lähtötilanteessa (esim. korkeampi toimintakyky) oli yhteydessä suotuisampaan lopputulemaan toipumisen kannalta.

Harrow ym. (2014) tutkimuksen täydellisen toipumisen määrä oli huomattavasti matalampi kuin muissa tähän katsaukseen valituissa artikkeleissa. Vain kaksi potilasta oli täydellisesti toipuneita joka arvioinnin aikana eli käytännössä koko 15 tai 20 vuotta kestäneen seuranta-ajan. Tällainen aikakriteeri toipumisen suhteen on hyvin tiukka ja se selittääkin matalaksi jäänyttä toipumisprosenttia suurelta osin. Huomattavasti suurempi määrä potilaista oli toipuneita vähintään yhdessä tutkimuspisteessä. Kuitenkin Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysissä toipumisprosenttien mediaanit olivat melko lähellä toisiaan niissä tutkimuksissa, joissa toinen toipumisen statuksista oli kestänyt alle viisi vuotta verrattuna niihin, joissa kesto oli yli viisi vuotta.

Rangaswamy ym. (2012) tutkimus oli harvoja alan tutkimuksia, joissa otoksena käytetään kehittyvän maan väestöä. Haasteena tutkimuksessa oli se, että potilasjoukossa oli paljon sellaisia, jotka olivat vastahakoisia tulemaan haastatelluiksi sen jälkeen, kun olivat saavuttaneet paremman voinnin. Lisäksi osa tutkimukseen osallistuneista naisista oli mennyt naimisiin psykoosin puhkeamisen jälkeen kertomatta puolisolleen kaikkia

sairauden yksityiskohtia ja heitä piti haastatella niin etteivät heidän aviomiehensä saaneet tietää. Tutkimuksen seurannan tiheys oli korkeampi tutkimuksen alkuvaiheessa, jonka jälkeen se vähitellen kuitenkin heikkeni rahoitusongelmien sekä potilaiden kohen-  
tuneen tilan ja sitä kautta vähentyneen kiinnostuksen seurantoihin osallistumiseen myötä. Jääskeläinen ym. (2013) tutkimuksen mukaan matalatuloisissa maissa oli keskimääräistä korkeampi toipumisprosentti ja se täsmää myös joissain määrin tähän intialaiseen tutkimukseen. Kuitenkin Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysissä 50:stä artikkelista ainoastaan viisi käsitteli matalatuloisten valtioiden väestöä.

Jääskeläinen ym. (2013) artikkelissa toipumisen todennäköisyyttä vertailtiin myös diagnoosijärjestelmien perusteella. Tutkimuksissa, joissa käytettiin kraepelinilaista diagnoosijärjestelmää (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, Feighner, Kraepelin, Langfeldt, Statistical Manual of National Committee for Mental Hygiene), toipumisprosentin mediaani oli 9,0% ja tutkimuksissa, joissa käytettiin ei-kraepelinilaista luokitusta (Bleuler, DSM-II, ICD-8, ICD-9, ICD-10, Leonhard, Mayer-Gross, Research Diagnostic Criteria, Schneider), vastaava luku oli 12,5%. Tulos oli numeerisesti, mutta ei tilastollisesti merkittävä. Omassa katsauksessani diagnoosijärjestelmän perusteella luokiteltuna ainoastaan Rangaswamy ym. (2012) tutkimus, jossa toipumisprosentti oli 14,9%, luokitellaan samoilla kriteereillä kraepelinilaiseksi ja loput tutkimuksista ei-kraepelinilaiseksi. Ei-kraepelinilaisissa tutkimuksissa toipumisprosentin mediaani oli 11,0%.

#### **6.4. Kliiniset johtopäätökset**

Huomioitavaa on, että Austin ym. (2013) artikkelissa 35% tutkimusjoukosta oli sellaisia, jotka saavuttivat pysyvän oireremission ja riittävät päivittäiset ja sosiaaliset elämäntaidot, mutta eivät sitoutuneet töihin tai opiskeluihin. Heikko työ- ja opiskelukyky olikin täten suurin tekijä, joka vaikutti negatiivisesti toipumisstatuksen saavuttamiseen. Työn tai opiskeluiden aloittaminen onkin tärkeä tekijä skitsofreniapotilaiden sosiaalisen toipumisen kannalta ja siihen täytyisi jatkossa kiinnittää enemmän huomiota.

Tulevaisuudessa tulisi kiinnittää huomiota myös siihen, mitä tämän katsauksen toipumisen kriteerit täyttävälle potilaille tapahtuu toipumisen jälkeen. Vaikka toipuminen voi olla kestänytkin jo useamman vuoden, valitettavan usein hyvä vointi ei jatku ja relapseja tapahtuu vielä usean vuoden jälkeenkin. Tämä asia selviää esimerkiksi Austin ym. (2013) tutkimuksen tuloksista. Torgalsbøenin ym. (2015) tutkimuksen täydellisen



toipumisen määrä oli samaa luokkaa kuin Jääskeläinen ym. (2013) meta-analyysissä. Tutkimuksen toipumisen kriteerit olivat tarkat, mutta otoskoko valitettavan pieni. Tutkimuksen kahden vuoden seuranta-aika täytti tähän katsaukseen kuulumisen kriteerit, mutta tälläkin kertaa arvoitukseksi jää kuinka monella näistä potilaista toipuminen on säilynyt kahta vuotta kauemmin ilman sairaudelle tyypillisiä relapseja? Cuyún Carter ym. (2013) tutkimuksessa rajoituksena oli se, että potilaiden vointia arvioitiin lääkäreiden toimesta vuoden välein ja potilaan toimesta puolen vuoden välein. Arvoitukseksi jää tässäkin tutkimuksessa sairaudelle tyypillisten relapsien mahdollinen esiintyminen potilaiden voinnin arviointien välisinä aikoina.

Cuyún Carter ym. (2013) tutkimuksessa vain harvojen potilaiden tila koheni ajan myötä. Tutkimuslöydökset viittaavat siihen, että potilaiden terveyden tilan parantamiselle on suuri tarve ja täten tarvetta on myös paremmille kroonisesti sairaiden skitsofreniapotilaiden hoitomuodoille. Tulokset viittaavat myös siihen, että potilaiden tunnistaminen jo varhaisessa vaiheessa on hyödyksi mahdollistaen aikaisemmat interventiot ja tätä kautta suotuisamman lopputuleman sairauden kannalta.

Uusien tutkimusten ja pidempien seurantojen myötä voidaan saada skitsofrenian kehityskaaresta tarkempaa tietoa. Lisäksi laadukkaita tutkimuksia tarvittaisiin myös enemmän kehityksmaista, jotta saataisiin selville paremmin skitsofreniasta toipumisen alueellisia vaihteluita. Tärkeää olisi myös kannustaa sairaita potilaita osallistumaan tutkimuksiin ja skitsofreniasta tervehtyneitä potilaita jatkamaan seurannassa pysymistä. Varhaisilla interventioilla voidaan vähentää hoitamattoman psykoosin kestoa ja täten mahdollisesti parantaa skitsofrenian ennustetta ja toipumisprosenttia. Tämänkaltaisia katsauksia tarvittaisiin jatkossa enemmän myös interventiotutkimusten osalta.

Toipuminen on muutakin kuin pelkkää oireiden ja toimintakyvyn arviointia erilaisilla mittareilla: se voidaan käsittää myös subjektiivisena kokemuksena, jossa olennaista on potilaan oma käsitys terveydentilastaan ja toipumisprosessistaan. Tulevaisuudessa alan tutkimuksissa olisikin hyvä huomioida myös potilaiden omaa näkökulmaa elämänlaadustaan ja terveydestään

## **6.5. Vahvuudet ja rajoitukset**

Tämän kirjallisuuskatsauksen vahvuudeksi voinee mainita laadukkaan ja systemaattisen alkuperäisjulkaisujen etsinnän. Kirjallisuushakua ei ollut rajattu kielen perusteella ja

muihinkin kuin englanninkielisiin tutkimuksiin tutustuttiin ja arvioitiin niiden mukaanotokelpoisuus. Rajoituksia ei ollut myöskään artikkelin saatavuuden suhteen. Moneen artikkeliin pääsi helposti käsiksi, mutta sellaiset artikkelit, joita ei ollut ilmaiseksi saatavilla, tilattiin tarvittaessa. Yhtäkään artikkelia ei jouduttu jättämään pois siis kielellisten tai saatavuuteen liittyvien ongelmien perusteella. Mikäli en itse ollut varma sisällytettäisiinkö jokin tutkimus tähän katsaukseen, asia ratkaistiin konsensuksella yhdessä tutkielman ohjaajien kanssa. Vahvuus tässä katsauksessa oli myös toipumisen tarkka määrittäminen. Hakutuloksia olisi kuitenkin saatu luultavasti vielä enemmän, mikäli myös muita hakukoneita kuin PubMed:ia olisi hyödynnetty. Tähän katsaukseen otettiin mukaan ainoastaan havainnollisia tuloksia ja tulokset olisivat voineet olla erilaisia, mikäli mukana olisi ollut myös esimerkiksi interventiotutkimuksia. Myös potilaskohtaiset asiat kuten hoitoon sitoutuminen, saadut hoidot ja esimerkiksi päihteiden käyttö eri tutkimuksissa ovat voineet vaikuttaa sekoittavasti tutkimustuloksiin.

Jääskeläinen ym. (2013) tutkimus sisälsi vain muutamia artikkeleita toipumisesta viime vuosikymmeniltä. Kohtuullisten tiukkojen toipumiskriteerien myötä myös tähän katsaukseen valikoitui loppujen lopuksi melko vähän artikkeleita. Suuremmalla alkuperäistutkimusten määrällä olisi saatu luotettavampi ja monipuolisempi kuva siitä mitä skitsofreniasta toipumisesta tiedetään tällä hetkellä. Mikäli jotain artikkelia ei sisällytetty tähän katsaukseen, siihen oli hyvät perustelut. Esimerkiksi italialainen tutkimus (Cannavò ym. 2016) vaikutti toipumisen kriteereiltään muuten hyvältä, mutta se jätettiin pois, koska yhtenä kriteerinä vaadittiin vain  $\geq 50$  GAF-arvoa. Mikäli vaadittu GAF-arvo on näin alhainen, potilaalla voi olla vielä keskivaikeita oireita toimintakyvyssään. Edellä mainitussa tutkimuksessa oli siis huomioitu toiminnallinenkin toipuminen, mutta toiminnallinen toipuminen oli määritelty mielestämme epäsovovalla tavalla, vaikka siinä olikin meitä lähellä oleva toipumisprosentti.

## 7. LÄHDELUETTELO

- Achté KA (1961). The course of schizophrenic and schizophreniform psychoses. A comparative study of changes in disease pictures, prognoses and the patient-physician relationship during the years 1933-1935 and 1953-1955. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 36(155): 1-273.

- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR & Weinberger DR (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162(3): 441–449.
- Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M ym. (2013). Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophrenia Research* 150(1): 163-168.
- Barrowclough C, Tarrier N, Lewis S, Sellwood W, Mainwaring J, Quinn J ym. (1999). Randomised controlled effectiveness trial of a needs-based psychosocial intervention service for carers of people with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 174: 505-511.
- Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G ym. (1990). Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 16(4): 551-561.
- Brown S, Birtwistle J, Roe L & Thompson C (1999). The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 29(3): 697-701.
- Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA ym. (2002). Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *The American Journal of Psychiatry* 159(9): 1528-1533.
- Cannavò D, Minutolo G, Battaglia E & Aguglia E (2016). Insight and recovery in schizophrenic patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 20(2): 83-90.
- Carpenter WT (1996). Maintenance therapy of persons with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 57 Suppl 9: 10-18.
- Cole JC, Green Bernacki C, Helmer A, Pinninti N & O'reardon JP (2015). Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date. *Innovations in Clinical Neuroscience* 12(7-8): 12-19.
- Cuyún Carter GB, Milton DR, Ascher-Svanum H & Faries DE (2011). Sustained favorable long-term outcome in the treatment of schizophrenia: a 3-year prospective observational study. *BMC psychiatry* 11: 143.
- Ellason JW & Ross CA (1997). Childhood trauma and psychiatric symptoms. *Psychological Reports* 80(2): 447-450.
- Faerden A, Nesvåg R & Marder SR (2008). Definitions of the term 'recovered' in schizophrenia and other disorders. *Psychopathology* 41(5): 271-278.
- Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P ym. (2004). Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 161(4): 692-699.
- Green MF, Kern RS, Braff DL & Mintz J (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 26(1): 119-136.
- Harrow M, Jobe TH & Faull RN (2014). Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine* 44(14): 3007-3016.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J & Deeks JJ (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 187: 9-20.
- Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C & Oepen G (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *The American Journal of Psychiatry* 151(10): 1409-1416.
- Hirvonen J & Salokangas RKR (2012). Skitsofrenia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 128(3): 313-316.

- Huttunen M (2016). Skitsofrenia. Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2017. Luettu 14.01.2018. [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00148](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00148).
- Huttunen M (2017). Psykoosien hoidossa käytettävät lääkkeet. Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018. Luettu 08.09.2018. [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=lam00028](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=lam00028)
- Jääskeläinen E, Karhu M, Alaräisänen A, Isohanni M & Miettunen J (2010). Skitsofrenian ennuste Suomessa. Suomen Lääkärilehti 65(20): 1807-1814.
- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M ym. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. Schizophr Bull 39(6): 1296–306.
- Jääskeläinen E, Isohanni M, Seppälä J, Seppälä A, Miettunen J & Koponen H (2018). Hoitoresistentin skitsofrenian hoitomahdollisuudet. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 134(7): 687-695.
- Kelly C, McCreddie RG, MacEwan T & Carey S (1998). Nithsdale schizophrenia surveys. 17. Fifteen year review. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 172: 513-517.
- Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A & Ruhrmann S (2011). Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA) 10(3): 165-174.
- Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M & Miettunen J (2009). Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica 120(2): 85-96.
- Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M & Miettunen J (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophrenia Bulletin 36(6): 1115-1130.
- Krabbendam L & van Os J (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. Schizophrenia Bulletin 31(4): 795-799.
- Kumari S, Malik M, Florival C, Manalai P & Sonje S (2017). An Assessment of Five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used Symptoms Rating Scales in Schizophrenia and Comparison to Newer Scales (CAINS, BNSS). Journal of addiction research & therapy 8(3): 11-21.
- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T & Nielssen O (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. Archives of General Psychiatry 68(6): 555-561.
- Lauronen E, Miettunen J, Veijola J, Karhu M, Jones PB & Isohanni M (2007). Outcome and its predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists 22(2): 129-136.
- Leung A & Chue P (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum 401: 3-38.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF ym. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet (London, England) 373(9659): 234-239.
- Luutonen S, Heinisuo A-M, Ilonen T, Jalava E, Karlsson L, Ranta K ym. (2006). Vakavien mielenterveyden häiriöiden varhainen tunnistus ja hoito. Opas perusterveydenhuololle ja psykiatriselle erikoissairaanhoidolle. Finpress Oy, Turku.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P & Croudace T (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Archives of General Psychiatry 62(9): 975-983.

- Marshall M & Rathbone J (2006). Early intervention for psychosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews(4): CD004718.
- Martin RL, Cloninger CR, Guze SB & Clayton PJ (1985). Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 46(11 Pt 2): 9-13.
- Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C ym. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI Journal* 13: 1163-1191.
- Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA & LaMantia AS (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 27(3):457-476.
- McGlashan TH, Hoffman RE (2000). Psychodynamic to neurodynamic theories. Teoksessa Sadock B, Sadock V (toim.): *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Williams & Wilkins, Philadelphia.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C & Chant D (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine* 2: 13.
- Menezes NM, Arenovich T & Zipursky RB (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine* 36(10): 1349-1362.
- Menezes NM, Malla AM, Norman RM, Archie S, Roy P & Zipursky RB (2009) A multisite Canadian perspective: examining the functional outcome from first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 120(2): 138-146.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S & Andreasen N (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 56(8): 749-754.
- Moilanen K (2013). Psykoosin arviointi. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 129(8): 886-892.
- Mortensen PB, Pedersen MG & Pedersen CB (2010). Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychological Medicine* 40(2): 201-210.
- Mueser KT & McGurk SR (2004). Schizophrenia. *Lancet* (London, England) 363(9426): 2063-2072.
- Niemelä S, Sourander A, Surcel H, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K ym. (2016). Prenatal Nicotine Exposure and Risk of Schizophrenia Among Offspring in a National Birth Cohort. *The American Journal of Psychiatry* 173(8): 799-806.
- Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, Ohlenschlaeger J, Melau M, Christensen TØ ym. (2006). Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophrenia Research* 83(1): 29-40.
- Nordling E (2018). Mitä toipumisorientaatio tarkoittaa mielenterveystyössä? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 134(15):1476-83.
- Palmer BA, Pankratz VS & Bostwick JM (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of General Psychiatry* 62(3): 247-253.
- Penttilä M, Juola P, Seppälä J, Kaivosoja M, Raiskila T, Niemelä S ym. (2015). Skitsofrenian ennustetta voidaan parantaa. *Suomen Lääkärilehti* 70(11): 11-16.
- Penttilä M, Huhtaniska S, Jääskeläinen E & Granö N (2017). Psykoosin ehkäisyn mahdollisuudet. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 133(22): 2117-2223.

- Perälä J, Saarni SI, Ostamo A, Pirkola S, Haukka J, Härkänen T ym. (2008). Geographic variation and sociodemographic characteristics of psychotic disorders in Finland. *Schizophrenia Research* 106(2-3): 337-347.
- Rangaswamy T (2012). Twenty-five years of schizophrenia: The Madras longitudinal study. *Indian Journal of Psychiatry* 54(2): 134-137.
- Rantakallio P, Jones P, Moring J & Von Wendt L (1997). Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *International Journal of Epidemiology* 26(4): 837-843.
- Rapoport JL, Giedd JN & Gogtay N (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 17(12): 1228-1238.
- Saha S, Chant D & McGrath J (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64(10): 1123-1131.
- Salokangas RKR, Helminen M, Koivisto A-M, Rantanen H, Oja H, Pirkola S ym. (2009). Skitsofreniapotilaat tarvitsevat yhä paljon sairaalahoitoa. *Suomen Lääkärilehti* 64(21-22): 1967-1972.
- Samara MT, Engel RR, Millier A, Kandenwein J, Toumi M & Leucht S (2014). Equipercile linking of scales measuring functioning and symptoms: examining the GAF, SOFAS, CGI-S, and PANSS. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(11): 1767-1772.
- Schennach R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, Laux G ym. (2012). Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology* 45(5): 276-285.
- Shi C, Kang L, Yao S, Ma Y, Li T, Liang Y ym. (2015). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in China. *Schizophrenia research* 169(1-3): 109-115.
- Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015. Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi35050#s21>.
- Sosiaali- ja terveydenhuollon luokituskeskus (1997). *Psykiatrian luokituskäsikirja*. Stakes, Rauma.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017a). Mitä skitsofrenia on? Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017i). Skitsofrenian diagnoosi. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017h). Skitsofrenian epidemiologia. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017b). Skitsofrenian etiologia. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017c). Skitsofrenian kliiniset piirteet. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.

- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017f). Skitsofrenian kulku ja ennuste. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017d). Skitsofreniapotilaan hoito ja kuntoutus. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017g). Skitsofreniapotilaan lääkehoito. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017e). Voidaanko skitsofreniaa ehkäistä ja lievittää? Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim.
- Tan N & van Os J (2014). The schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in the DSM-5. *Tijdschrift Voor Psychiatrie* 56(3): 167-172.
- Tharyan P & Adams CE (2005). Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*(2): CD000076.
- Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läksy K, Moring J ym. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 184: 216-222.
- Torgalsbøen A, Mohn C, Czajkowski N & Rund BR (2015). Relationship between neurocognition and functional recovery in first-episode schizophrenia: Results from the second year of the Oslo multi-follow-up study. *Psychiatry Research* 227(2-3): 185-191.
- Tsuang MT, Woolson RF & Fleming JA (1980). Causes of death in schizophrenia and manic-depression. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 136: 239-242.
- Warner R (2004). *Recovery of Schizophrenia: Psychiatry and Political Economy*. London; Routledge.
- Yung AR & McGorry PD (1996). The prodromal phase of first episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 22: 353-370.
- Zubin J & Spring B (1977). Vulnerability; a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86: 103-126.

## 8. KIITOKSET

Kiitokset tutkielman ohjaajina toimineille dosentti Erika Jääskeläiselle ja professori Jouko Miettuselle, kirjallisuushaussa auttaneelle informaatikko, FT Noora Hirvoselle sekä artikkeleiden hankinnassa auttaneelle FM Teija Juolalle.

## 9. LIITTEET

Taulukko 1. Mukaan otetut tutkimukset aakkosjärjestyksessä ja niiden tiedot.

Kirjoittajat	Maa; seurattu otoskoko; diagnoosi; tautiluokitusjärjestelmä	Aineiston iän keskiarvo lähtötilanteessa ja suluissa keskihajonta, mikäli ilmoitettu	Aineistossa miehiä	Seuranta-aika vuosina	Toipumisen määritelmä	Toipumisprosentti
Austin ym. 2013	Tanska; n=241; skitsofrenia (F20); ICD-10	26 (6,3)	55%	10	Negatiivisten ja positiivisten oireiden pysyvä remissio, ei psykiatrisia sairaalahoitoon joutumisia tai asumista tuetussa majoituksessa viimeisen kahden vuoden aikana. Tällä hetkellä töissä tai opiskelemassa. GAF/PSP-arvo yli 60.	12,4%
Cuyún Carter ym. 2013	Yhdysvallat; n= 1635; skitsofrenia, skitsoaffektiivinen tai skitsofreniforminen häiriö; DSM-IV	42 (11,0)	61%	3	Kuuluminen ”parhaaseen” (alin oireiden vakavuus ja korkein toiminnan taso) ryhmään kahden vuoden ajan. Oireiden vakavuuden arviointi perustui PANSS:iin, toimintakyvyn arviointi SCAP-HQ:hon ja QLS:aan. Lisäksi psykiatriseen sairaalahoitoon ja päivystykseen joutuminen oli huomioitu.	9,6%



Harrow ym. 2014	Yhdysvallat; n=70; skitsofrenia tai skitsoaffektiivin häiriö; DSM-III	23	51%	15 tai 20	Arviointivuosien aikana ei positiivisia tai negatiivisia oireita, ei sairaalahoitoon joutumista, joitakin sosiaalisia kontakteja ja työskentelyä ainakin puolet ajasta. Arvioinnit tapahtuivat sairaalahoitoon joutumisen yhteydessä sekä 2; 4,5; 7,5; 10; 15 ja 20 vuotta sen jälkeen.	2,9%
Rangaswa- my ym. 2012	Intia; n=47; laaja-alainen skitsofrenia; ICD-9	25	51%	25	Ei yhtään sairausjaksoa ensimmäisen jälkeen ja hyvä toimintakyky	14,9%
Torgals- bøen ym. 2015	Norja; n=25; skitsofrenian spektrin sairaus; DSM-IV	21 (2,6)	61%	2	Toipumiskriteerit perustuivat kahdeksaan PANSS:n osa-alueeseen, joiden arvon täytyi olla <3 kahden vuoden ajan. Ainakin osa-aikainen työ tai opiskelu, itsenäinen eläminen ja vähintään viikoittaiset sosiaaliset suhteet ikätoverien kanssa tai osallistumiset muunlaisiin ikään suhteutettuihin ja ammattilaisohjauksen ulkopuolisiin virkitysaktiviteetteihin. Vähintään arvo 8 GF:n Social- ja Role-luokissa.	16,0%

GAF=Global Assessment of Functioning; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; GF=Global Functioning; PSP= Personal and Social Performance; SCAP-HQ=The Schizophrenia Care and Assessment Program Health Questionnaire; QLS=The Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale

